

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

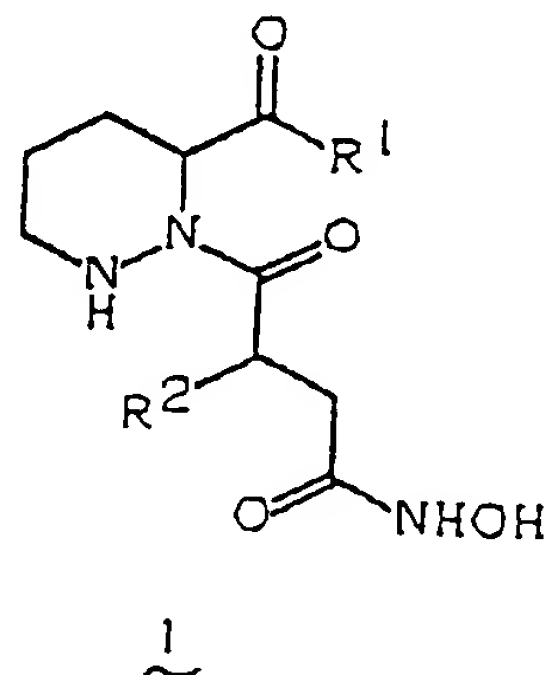


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 237/04, A61K 31/50	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/09097
		(43) 国際公開日 1993年5月13日(13.05.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01420 (22) 国際出願日 1992年11月2日(02. 11. 92) (30) 優先権データ 特願平3/292884 1991年11月8日(08. 11. 91) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 杉村征夫(SUGIMURA, Yukio)(JP/JP) 玉木和彦(TAMAKI, Kazuhiko)(JP/JP) 小林知雄(KOBAYASHI, Tomowo)(JP/JP) 丹沢和比古(TANZAWA, Kazuhiko)(JP/JP) 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), CS, DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許), IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), NO, RU, SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : COLLAGENASE INHIBITOR

(54) 発明の名称 コラゲナーゼ阻害剤



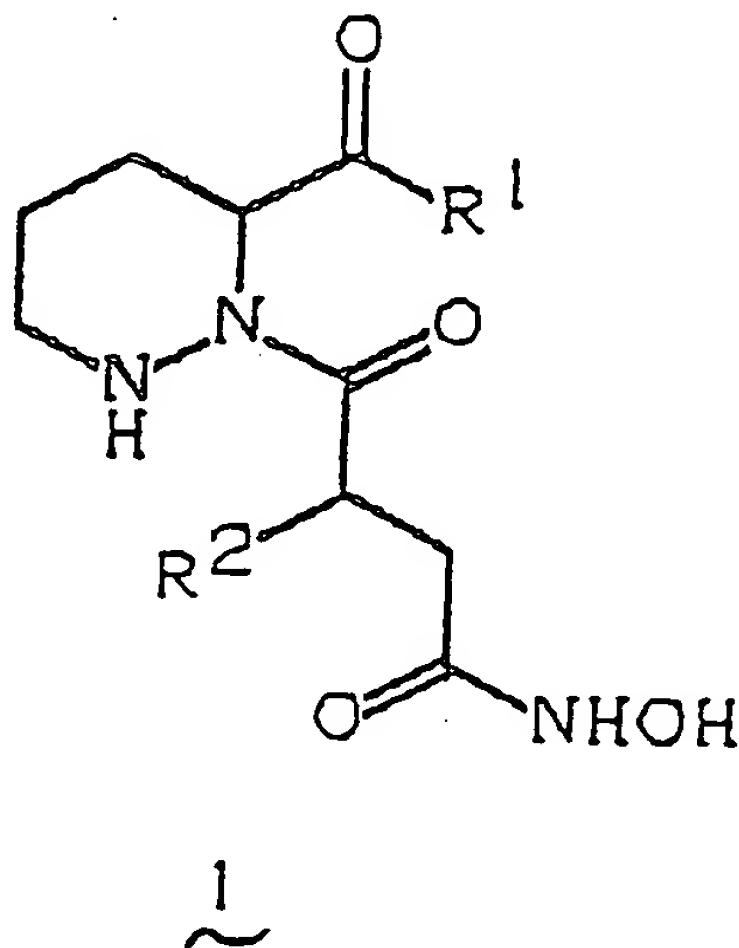
(57) Abstract

Constitution: a novel compound represented by general formula (I), wherein R<sup>1</sup> represents -OR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> being H or alkyl), -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> being each H, alkyl or alkoxy), -NHCH(R<sup>6</sup>)COR<sup>7</sup> (R<sup>6</sup> being H or alkyl, and R<sup>7</sup> being alkyl), -NHCH(R<sup>6</sup>)COOR<sup>8</sup> (R<sup>8</sup> being alkyl) or -NHCH(R<sup>6</sup>)CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> being each H or alkyl, or alternatively NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> being a heterocyclic group as a whole); and R<sup>2</sup> represents H, alkyl or aralkyl. Effect: since the compound has an inhibitory activity type IV collagenase, it is useful as an inhibitor against vascularization, cancer infiltration or cancer metastasis.

(57) 要約

[構成]

本発明の新規な化合物は、一般式



[式中、 $R^1$  は $-OR^3$  ( $R^3$  はH、アルキル)、 $-NR^4 R^5$  ( $R^4$  及び $R^5$  はH、アルキル、アルコキシ)、 $-NHCH(R^6)COR^7$  基 ( $R^6$  はH、アルキル、 $R^7$  はアルキル)、 $-NHCH(R^6)COOR^8$  基 ( $R^8$  はアルキル) 又は $-NHCH(R^6)CONR^9 R^{10}$  基 ( $R^9$  及び $R^{10}$  はH、アルキル又は $NR^9 R^{10}$  が一緒になって複素環) :  $R^2$  はH、アルキル又はアラルキル) を有する化合物。

[効果] 本発明の化合物はIV型コラゲナーゼに対し阻害活性を有するので、血管新生、癌浸潤又は癌転移の抑制剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TC	トーゴ
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ヴェトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

## 明 細 書

## コラゲナーゼ阻害剤

## [技術分野]

本発明は、優れたコラゲナーゼ阻害活性を有する新規なピペラジン酸誘導体に関する。

## [背景技術]

コラゲナーゼは結合組織などの主要構成成分の1つであるコラーゲンを分解する酵素であり、このうち、IV型コラゲナーゼは基底膜の主要成分であるIV型コラーゲンを分解する。そして、癌が生育する際の血管新生、癌の浸潤及び転移においてはIV型コラゲナーゼ活性が上昇し、基底膜の破壊に主要な役割を果たしていることが知られている (William G. Stetler-Stevenson ; Cancer and Metastasis Reviews, vol.9, 289-303, (1990))。従って、コラゲナーゼ阻害剤はこれら疾患の予防・治療に有用である。

従来、コラゲナーゼ阻害作用を示す低分子物質としてはメルカプト基を含むペプチド性化合物 (Robert D. Gray, Hossain H. Saneii and Arno F. Spatola ; Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 101, No. 4 , 1251-1258, (1981) / Charles F. Vencill, David Rasnick, Katherine V. Crumley, Norikazu Nishino and James C. Powers ; Biochemistry Vol. 24, 3149-3157, (1985))、カルボキシル基を含むペプチド性化合物 (Jean-Marie Delaisse, Yves Eeckhout, Christopher Sear, Alan Galloway, Keith McCullagh and Gilbert Vaes ; Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol.133, 483-490, (1985))、ベンジルオキシカルボニルプロリル-ロイシル-グリシルヒドロキサム酸 (William M. Moore and Curtis A. Spilburg ; Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol.136, 390-395, (1986))、ヒドロキシルアミン誘導体 (特開平第1-160997号) などが報告されている。またIV型コラゲナーゼに対して比較的特異性の強いものとしてSC

44463 (Reuven Reich, Erik W. Thompson, Yukihide Iwamoto, George R. Martin, James R. Deason, George C. Fuller, and Ruth Miskin ; Cancer Research, Vol.48, 3307-3312, (1988))が報告されている。このSC44463 は、癌転移抑制活性を示すことが動物実験により確認されている。しかしこれらはいずれも合成品であり、また未だ実用に供されていない。

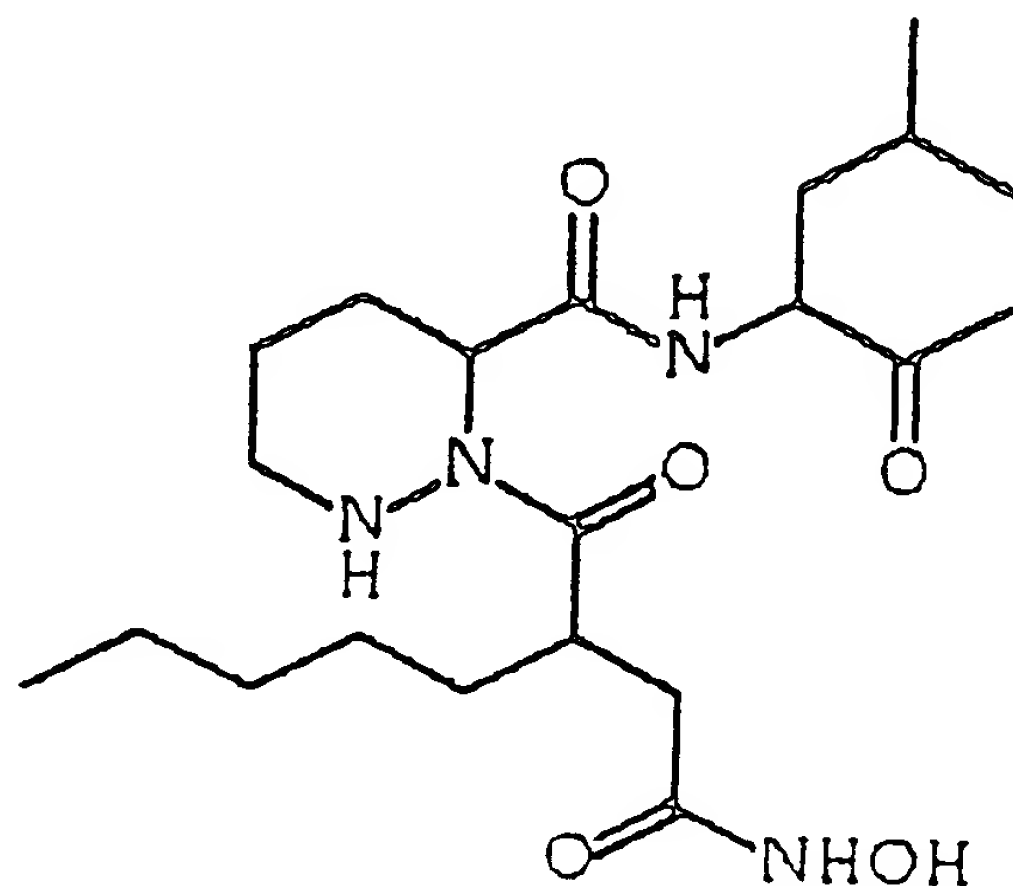
一方、蛋白性のコラゲナーゼ阻害物質としてはTissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)及びその類縁物質が知られている。TIMPは組み換えDNA技術により量産が可能になっているが、未だ実用に供されていない

(Docherty. A.J. P, Lyons A, Smith B.J, Wright E.M, Stephens P.E, Harris T. J. R, Murphy G, and Reynolds J.J ; Sequence of human tissue inhibitor of metalloproteinases and its identity to erythroid-potentiating activity. Nature, vol.318, 66-69, (1985))。

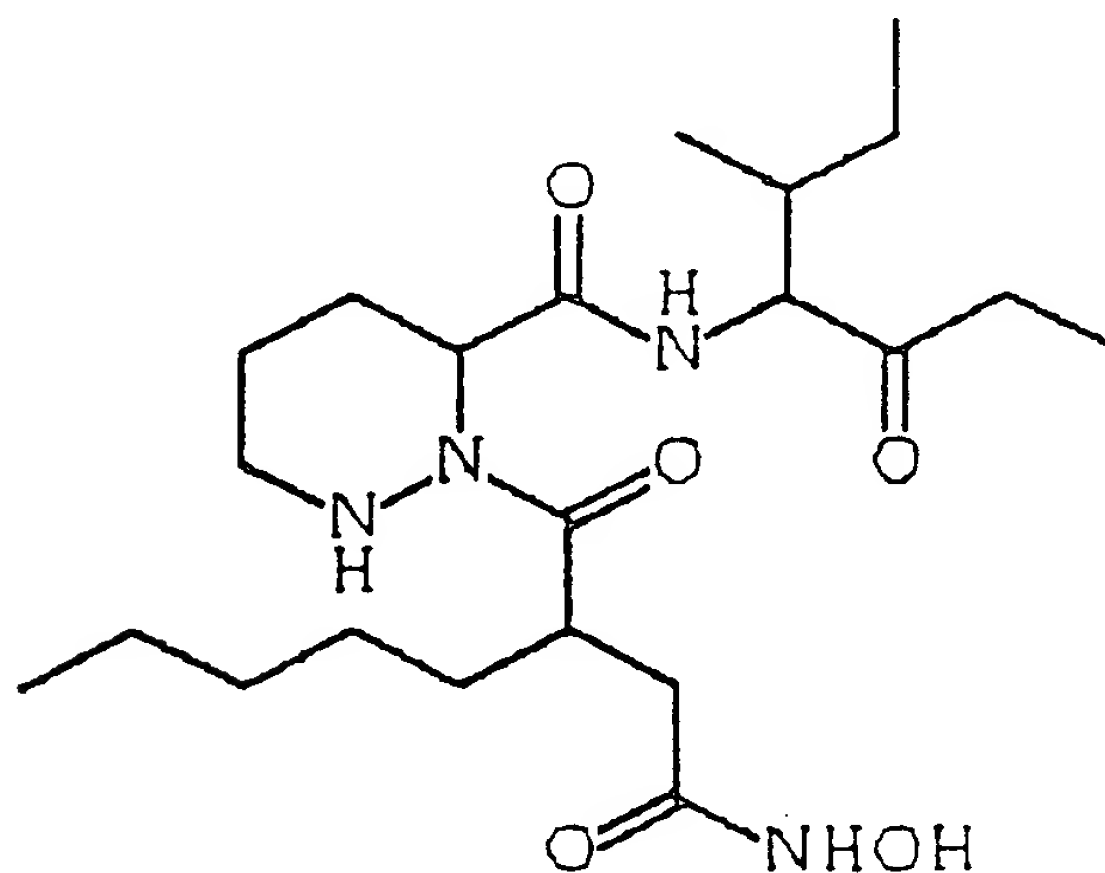
またヒドロキシアミノ化された2-ペンチルコハク酸の構造を有している化合物として、放線菌の培養濾液から単離されたアクチノニン (actinonin)がある。本化合物は、アミノペプチダーゼMを低濃度で阻害することが報告されている (Umezawa, H., Aoyagi, T., Tanaka, T., Suda, T., Okuyama, A., Naganawa, H., Hamada, M. and Takeuchi, T. : J. Antibiot., vol.38, 1629-30, (1985) ) がIV型コラゲナーゼを阻害するかどうかは検討されていない。



さらに、下記の式で示される天然物がストレプトミセス属に属する菌株から単離され、この天然物が抗菌作用及びコラゲナーゼ阻害作用を有することが知られている（特開平3-157372号）。



さらにまた、特開平3-53891号に式



の化合物の構造が記載され、その化合物が抗菌活性を有することが記載されているが、IV型コラゲナーゼ阻害活性を有する記載はない。

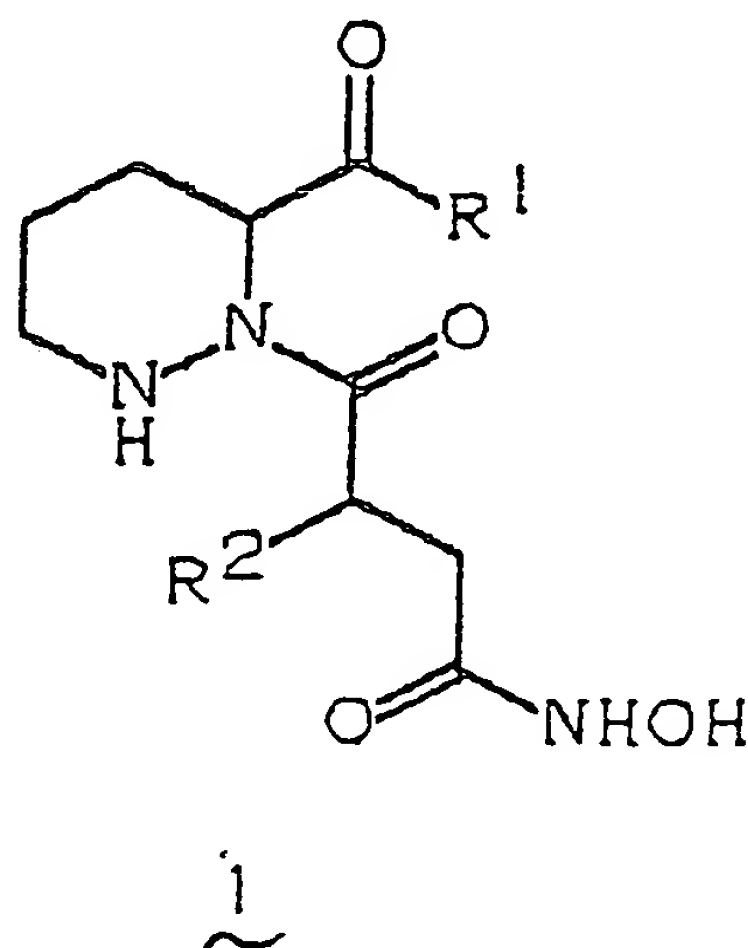
## [発明の開示]

本発明者等は、さらに優れたIV型コラゲナーゼ阻害活性を有する誘導体の合成とその薬理活性について、鋭意研究を行なった結果、新規なマトリスタチン誘導体が優れたIV型コラゲナーゼ阻害活性を有し、有用な血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤又は癌転移抑制剤となり得ることを見出し、本発明を完成した。

## (発明の構成)

本発明の化合物(1)は、

一般式



を有する。

上記式中、 $R^1$  は  $-OR^3$  基 (式中、 $R^3$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)  $-NR^4R^5$  基 (式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子、は炭素数1乃至4個のアルキル又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基を示す)、 $-NHCH(R^6)COR^7$  基 (式中、 $R^6$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、 $R^7$  は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)  $-NHCH(R^6)COOR^8$  基 (式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^8$  は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す) 又は  $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$  基 (式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は同一又は異なって

水素原子若しくは炭素数1乃至4個のアルキル基を示すか又は $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ が一緒になって複素環基を示す)を示し、 $\text{R}^2$ は水素原子、炭素数3乃至16個のアルキル基又は置換されていてもよいフェニルと炭素数1乃至4個のアルキルからなるアラルキル基を示す。

但し、 $\text{R}^1$ が $-\text{NHCH}(\text{R}^{6a})\text{COR}^{7a}$ 基(式中、 $\text{R}^{6a}$ と $\text{R}^{7a}$ の組み合わせはイソブチルとメチル基又はエチルとsec-ブチル基である)であり、 $\text{R}^2$ がペンチル基である化合物を除く。

上記式(1)中、 $\text{R}^1$ における $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ の炭素数1乃至4個のアルキル基、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ の炭素数1乃至4個のアルコキシ基のアルキル部分並びに $\text{R}^2$ におけるアラルキル基の炭素数1乃至4個のアルキル部分としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルのような炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基があげられ、好適には $\text{R}^1$ における $\text{R}^6$ についてはメチル、イソプロピル、イソブチル、s-ブチルであり、その他のものについては炭素数1乃至2個のものである。

上記一般式(1)中、 $\text{R}^2$ におけるアラルキル基のフェニル部分の置換基としては、メチル、エチルなどのアルキル基、メトキシ、エトキシなどのアルコキシ基、クロロ、プロモなどのハロゲノ基があげられる。

上記一般式(1)中、 $\text{R}^2$ におけるアラルキル基全体としては、好適には無置換のベンジル基、フェネチル基である。

上記一般式(1)中、 $\text{R}^1$ における $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ が一緒になって示す複素環基としては、ピロリジン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ基のような含窒素複素環基があげられ、好適にはピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ基である。

上記一般式(1)中、 $\text{R}^2$ における炭素数3乃至16個のアルキル基としては、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、

n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4,4-ジメチルペンチル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-プロピルペンチル、2-エチルヘキシル、5,5-ジメチルヘキシル、n-ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘプチル、6,6-ジメチルヘプチル、n-デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3,7-ジメチルオクチル、7,7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4,8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、3,7,11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4,8,12-トリメチルトリデシル、1-メチルペンタデシル、14-メチルペンタデシル、13,13-ジメチルテトラデシルのような直鎖又は分枝鎖アルキル基があげられ、好適には炭素数4乃至12個のものであり、さらに好適には6乃至10個のものである。

本発明の化合物のうち好適なものとしては、

2)  $R^1$  が  $-OR^3$  基

(式中、 $R^3$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)、

$-NR^4R^5$  基

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基を示す)、

$-NHCH(R^6)COR^7$  基

(式中、 $R^6$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、 $R^7$  は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す) 又は、

$-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$  基

(式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は同一又は異なっ

て水素原子若しくは炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示すか又は  
 $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$  が一緒になって複素環基を示す)  
 であり、

$\text{R}^2$  が水素原子、  
 炭素数 3 乃至 16 個のアルキル基又は  
 置換されていてもよいフェニルと炭素数 1 乃至 4 個のアルキルからなる  
 アラルキル基  
 である化合物

3)  $\text{R}^1$  が  $-\text{OR}^3$  基

(式中、 $\text{R}^3$  は水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示す)、

$-\text{NR}^4 \text{R}^5$  基

(式中、 $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個の  
 アルキル基を示す) 又は、

$-\text{NHCH}(\text{R}^6) \text{COR}^7$  基

(式中、 $\text{R}^6$  は水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示し、 $\text{R}^7$  は  
 炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示す)

であり、

$\text{R}^2$  が水素原子、  
 炭素数 3 乃至 16 個のアルキル基又は  
 置換されていてもよいフェニルと炭素数 1 乃至 4 個のアルキルからなる  
 アラルキル基  
 である化合物

4)  $\text{R}^1$  が  $-\text{NR}^4 \text{R}^5$  基

(式中、 $\text{R}^4$  及び  $\text{R}^5$  は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個の  
 アルキル基を示す)

であり、

$R^2$  が炭素数3乃至16個のアルキル基

置換されていてもよいフェニルと炭素数1乃至2個のアルキルからなる

アラルキル基

である化合物

5)  $R^1$  が  $-NR^4R^5$  基

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)

であり、

$R^2$  が炭素数6乃至10個のアルキル基

である化合物

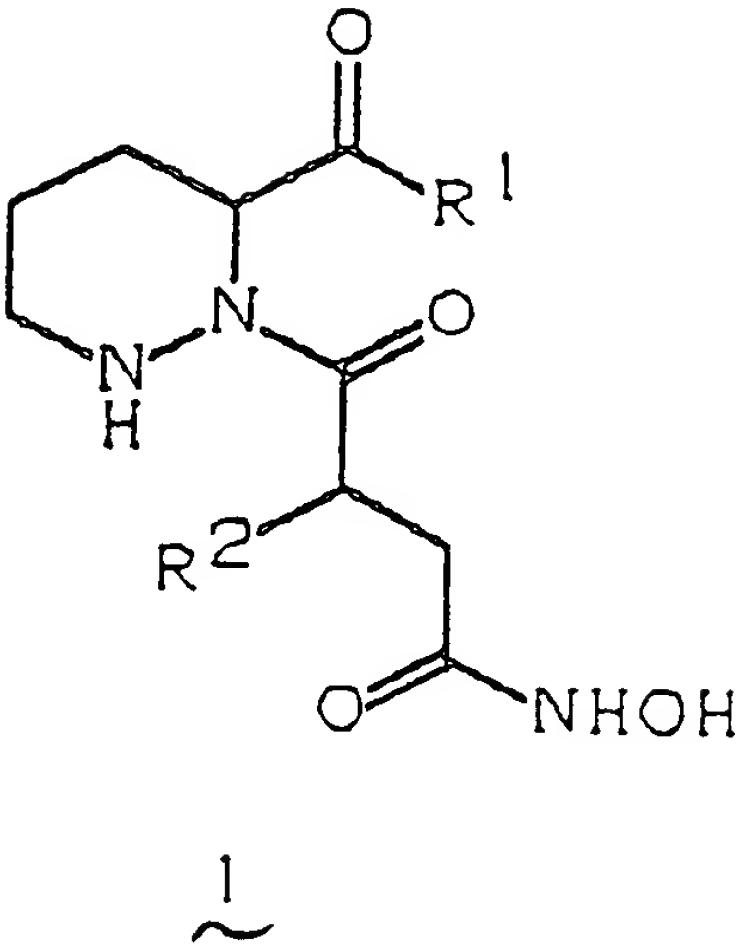
があげられる。

本発明の化合物(1)は、不斉炭素を有し、各々がR配置、S配置である立体異性体が存在するが、その各々、或いはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の化合物としては、表1に記載した化合物をあげることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

表1中、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、iPrはイソプロピル基、sBuはS-ブチル基、iBuはイソブチル基、Penはペンチル基、Hexはヘキシル基、Heptはヘプチル基、Octはオクチル基、Decはデシル基、Phはフェニル基、PhEはフェネチル基、Amはアミル基、Pyrはピロリジン-1-イル基、Imidはイミダゾリジン-1-イル基、Pyrはピラゾリジン-1-イル基、Pyrはピラゾリジン-1-イル基、Pipeはピペリジノ基、Piprはピペラジン-1-イル基、Morはモルホリノ基を示す。

9



[表-1] 例示化合物

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	OMe	Pen
2	OMe	iBu
3	OMe	Oct
4	OMe	H
5	OtBu	Pen
6	OtBu	iBu
7	OtBu	Oct
8	OtBu	Hex
9	OtBu	Hep
10	OtBu	Dec
11	OtBu	PhE
12	OtBu	H

10

13	HNMe	Pen
14	HNMe	iBu
15	HNMe	Oct
16	HNMe	Hex
17	HNMe	Hep
18	HNMe	Dec
19	HNMe	PhE
20	HNMe	Et
21	HNMe	Me
22	HNMe	Pr
23	HNMe	Bu
24	N(Me) <sub>2</sub>	Pen
25	N(Me) <sub>2</sub>	iBu
26	N(Me) <sub>2</sub>	Oct
27	N(Me) <sub>2</sub>	Hex
28	N(Me) <sub>2</sub>	Hep
29	N(Me) <sub>2</sub>	Dec
30	N(Me) <sub>2</sub>	PhE
31	N(Me) <sub>2</sub>	Et
32	N(Me) <sub>2</sub>	H
33	N(Me)OMe	Pen
34	N(Me)OMe	iBu
35	N(Me)OMe	Oct
36	N(Me)OMe	Et
37	N(Me)OMe	H
38	NHOMe	Pen
39	NHOMe	iBu
40	NHOMe	Oct



1 1

4 1	NHOMe	Et
4 2	NHOMe	H
4 3	NHPh	Pen
4 4	NHPh	iBu
4 5	NHPh	Oct
4 6	NHPh	Et
4 7	NHPh	H
4 8	NHCH <sub>2</sub> Ph	Pen
4 9	NHCH <sub>2</sub> Ph	iBu
5 0	NHiBu	Pen
5 1	NHiBu	iBu
5 2	NHiAm	Pen
5 3	NHiAm	iBu
5 4	HNCH(iPr)COEt	Pen
5 5	HNCH(iPr)COEt	iBu
5 6	HNCH(iPr)COEt	Oct
5 7	HNCH(iPr)COEt	Et
5 8	HNCH(iPr)COEt	H
6 0	HNCH(iBu)COEt	iBu
6 1	HNCH(iBu)COEt	Oct
6 2	HNCH(iBu)COEt	Et
6 3	HNCH(iBu)COEt	H
6 4	HNCH(sBu)COEt	iBu
6 5	HNCH(sBu)COEt	Oct
6 6	HNCH(sBu)COEt	Et
6 7	HNCH(sBu)COEt	H
6 8	HNCH(iPr)COOMe	Pen
6 9	HNCH(iPr)COOMe	iBu

1 2

7 0	HNCH (iPr) COOMe	Oct
7 1	HNCH (iPr) COOMe	Et
7 2	HNCH (iPr) COOMe	H
7 3	HNCH (iPr) CONHMe	Pen
7 4	HNCH (iPr) CONHMe	iBu
7 5	HNCH (iPr) CONHMe	Oct
7 6	HNCH (iPr) CONHMe	Et
7 7	HNCH (iPr) CONHMe	H
7 8	HNCH (iPr) COOtBu	Pen
7 9	HNCH (iPr) COOtBu	iBu
8 0	HNCH (iPr) COOtBu	Oct
8 1	HNCH (iPr) COOtBu	H
8 2	HNCH (iPr) CON (Me) OMe	Pen
8 3	HNCH (iPr) CON (Me) OMe	iBu
8 4	HNCH (iPr) CON (Me) OMe	Oct
8 5	HNCH (iPr) CON (Me) OMe	H
8 6	HNCH <sub>2</sub> COOMe	Pen
8 7	HNCH <sub>2</sub> COOMe	iBu
8 8	HNCH <sub>2</sub> COOMe	Oct
8 9	HNCH <sub>2</sub> CONHMe	Pen
9 0	HNCH <sub>2</sub> CONHMe	iBu
9 1	HNCH <sub>2</sub> CONHMe	Oct
9 2	HNCH <sub>2</sub> CON (Me) <sub>2</sub>	Pen
9 3	HNCH <sub>2</sub> CON (Me) <sub>2</sub>	iBu
9 4	HNCH <sub>2</sub> CON (Me) <sub>2</sub>	Oct
9 5	HNCH (Me) COOMe	Pen
9 6	HNCH (Me) COOMe	iBu
9 7	HNCH (Me) COOMe	Oct

1 3

9 8	HNCH (Me) CONHMe	Pen
9 9	HNCH (Me) CONHMe	iBu
1 0 0	HNCH (Me) CONHMe	Oct
1 0 1	N (Me) CH <sub>2</sub> COOMe	Pen
1 0 2	N (Me) CH <sub>2</sub> COOMe	iBu
1 0 3	N (Me) CH <sub>2</sub> COOMe	Oct
1 0 4	N (Me) CH <sub>2</sub> CONHMe	Pen
1 0 5	N (Me) CH <sub>2</sub> CONHMe	iBu
1 0 6	N (Me) CH <sub>2</sub> CONHMe	Oct
1 0 7	HNCH (Ph) COOMe	Pen
1 0 8	HNCH (Ph) COOMe	iBu
1 0 9	HNCH (Ph) COOMe	Oct
1 1 0	HNCH (Ph) CONHMe	Pen
1 1 1	HNCH (Ph) CONHMe	iBu
1 1 2	HNCH (Ph) CONHMe	Oct
1 1 3	HNCH (CH <sub>2</sub> Ph) COOMe	Pen
1 1 4	HNCH (CH <sub>2</sub> Ph) COOMe	iBu
1 1 5	HNCH (CH <sub>2</sub> Ph) COOMe	Oct
1 1 6	HNCH (CH <sub>2</sub> Ph) CONHMe	Pen
1 1 7	HNCH (CH <sub>2</sub> Ph) CONHMe	iBu
1 1 8	HNCH (CH <sub>2</sub> Ph) CONHMe	Oct
1 1 9	HNCH (iPr) CONH <sub>2</sub>	Pen
1 2 0	HNCH (iPr) CONH <sub>2</sub>	iBu
1 2 1	HNCH (iPr) CONH <sub>2</sub>	Oct
1 2 2	HN-c-hx	Pen
1 2 3	HN-c-hx	Oct
1 2 4	HN-c-hx	iBu
1 2 5	HNCH (CH <sub>2</sub> OMe) COOMe	Pen

## 1 4

1 2 6	HNCH (CH <sub>2</sub> OMe) COOMe	iBu
1 2 7	HNCH (CH <sub>2</sub> OMe) COOMe	Oct
1 2 8	HNCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Pen
1 2 9	HNCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	iBu
1 3 0	HNCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Oct
1 3 1	HNMe	H
1 3 2	HNMe	H
1 3 3	N (Me) OMe	H
1 3 4	NHOMe	H
1 3 5	NHPh	H
1 3 6	Pyrd	Pen
1 3 7	Pyrd	iBu
1 3 8	Pyrd	Oct
1 3 9	Pyrd	Hex
1 4 0	Pyrd	Hep
1 4 1	Pyrd	Dec
1 4 2	Imid	Pen
1 4 3	Imid	iBu
1 4 4	Imid	Oct
1 4 5	Imid	Hex
1 4 6	Imid	Hep
1 4 7	Imid	Dec
1 4 8	Pyzr	Pen
1 4 9	Pyzr	iBu
1 5 0	Pyzr	Oct
1 5 1	Pyzr	Hex
1 5 2	Pyzr	Hep
1 5 3	Pyzr	Dec

15

154	Pyz	Pen
155	Pyz	iBu
156	Pyz	Oct
157	Pyz	Hex
158	Pyz	Hep
159	Pyz	Dec
160	Pipe	Pen
161	Pipe	iBu
162	Pipe	Oct
163	Pipe	Hex
164	Pipe	Hep
165	Pipe	Dec
166	Pipr	Pen
167	Pipr	iBu
168	Pipr	Oct
169	Pipr	Hex
170	Pipr	Hep
171	Pipr	Dec
172	Mor	Pen
173	Mor	iBu
174	Mor	Oct
175	Mor	Hex
176	Mor	Hep
177	Mor	Dec

上記表中の例示化合物のうち、好適な化合物としては、

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 54, 5

5, 56, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 74, 82, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 95, 101, 104  
及び107があげられ、

更に好適な化合物としては、

1, 2, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 54, 55, 56, 60及び64があげられる。

最も好適な化合物としては、

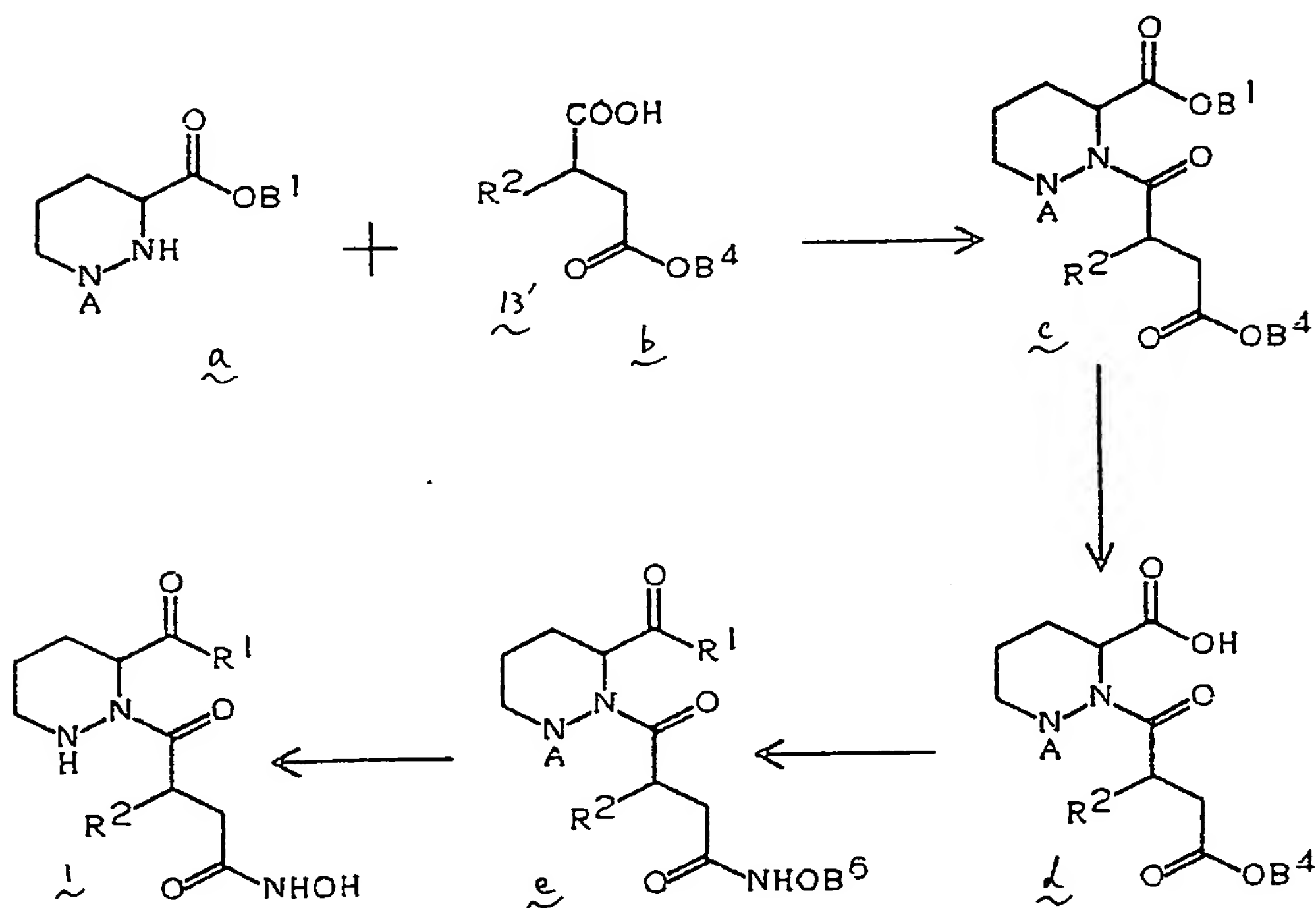
$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
フチル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオ  
フチル] - (S) - エペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
4 - フェニルフチル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
フチル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
シル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
ニル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
クチル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
フチル] - (S) - エペラジノ酸N - メチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
フチル] - (S) - エペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオ  
クチル] - (S) - エペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
シル] - (S) - エペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
ニル] - (S) - エペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
シル] - (S) - エペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
 $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ

デシル] - (S) - ピペラジン酸N, N - ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ -  
4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N - ジメチルアミド、  
があげられる。

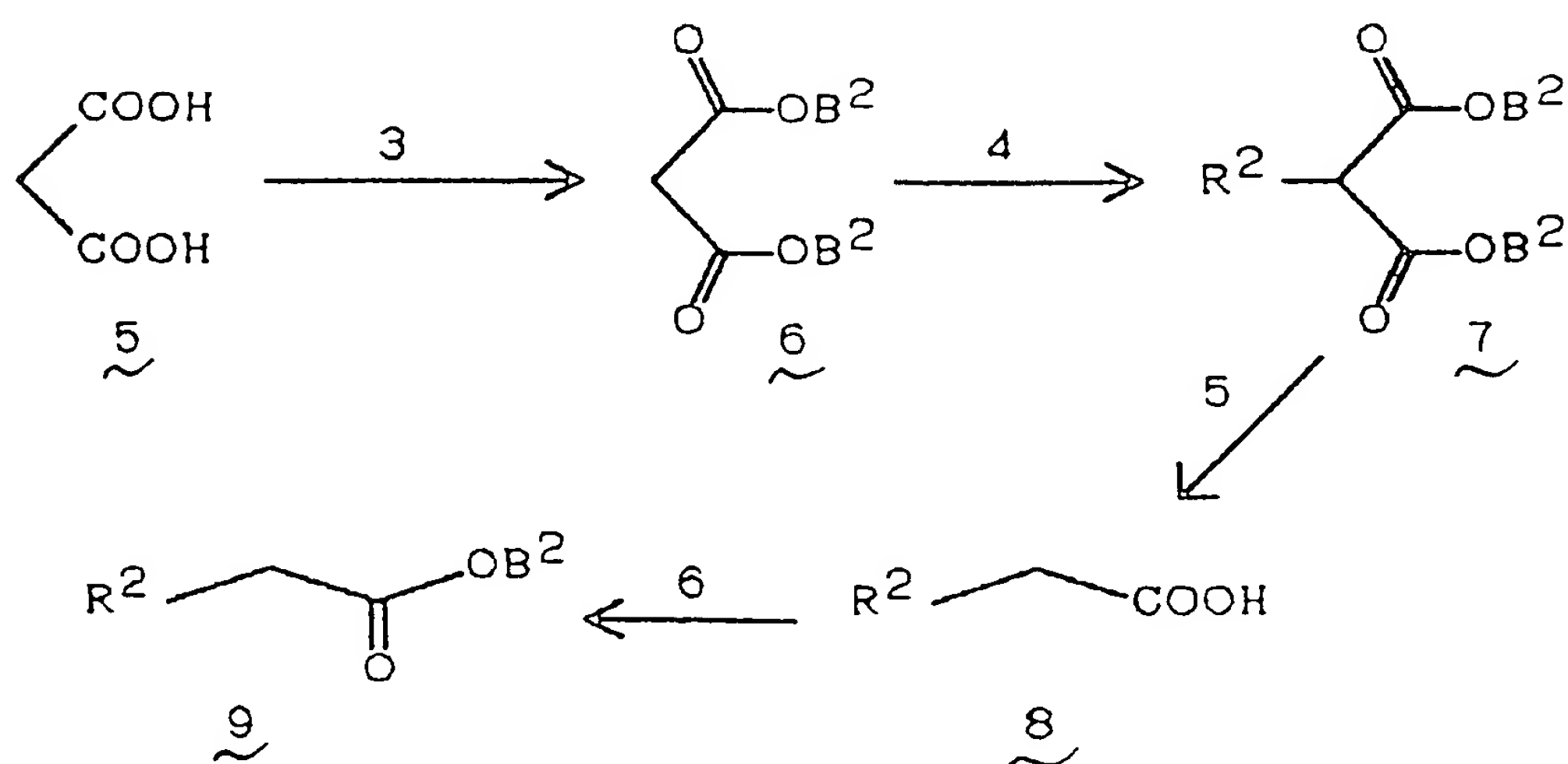
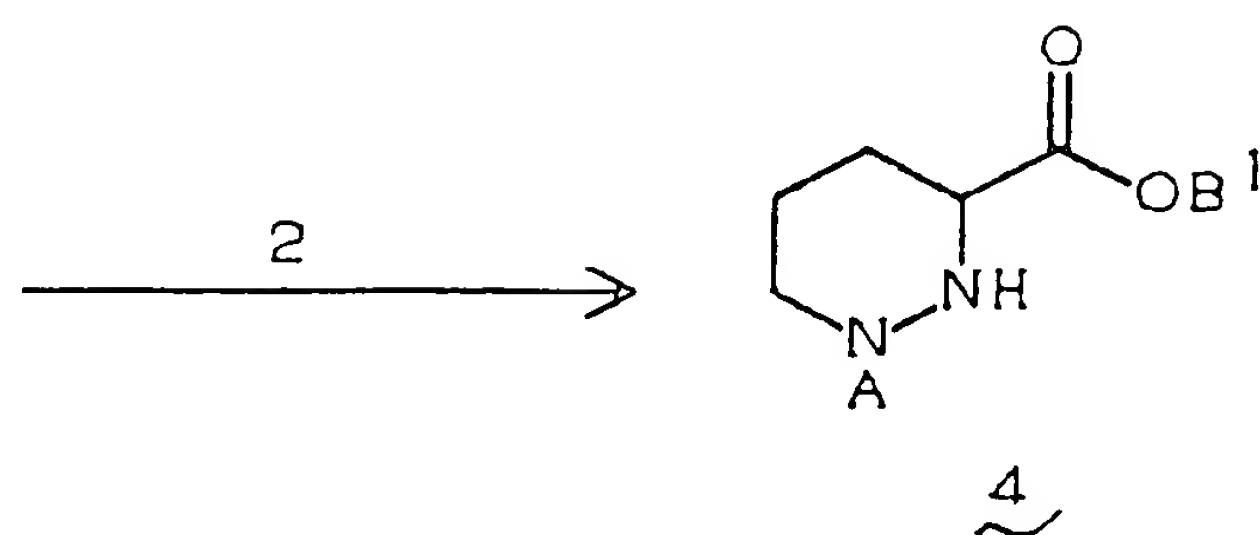
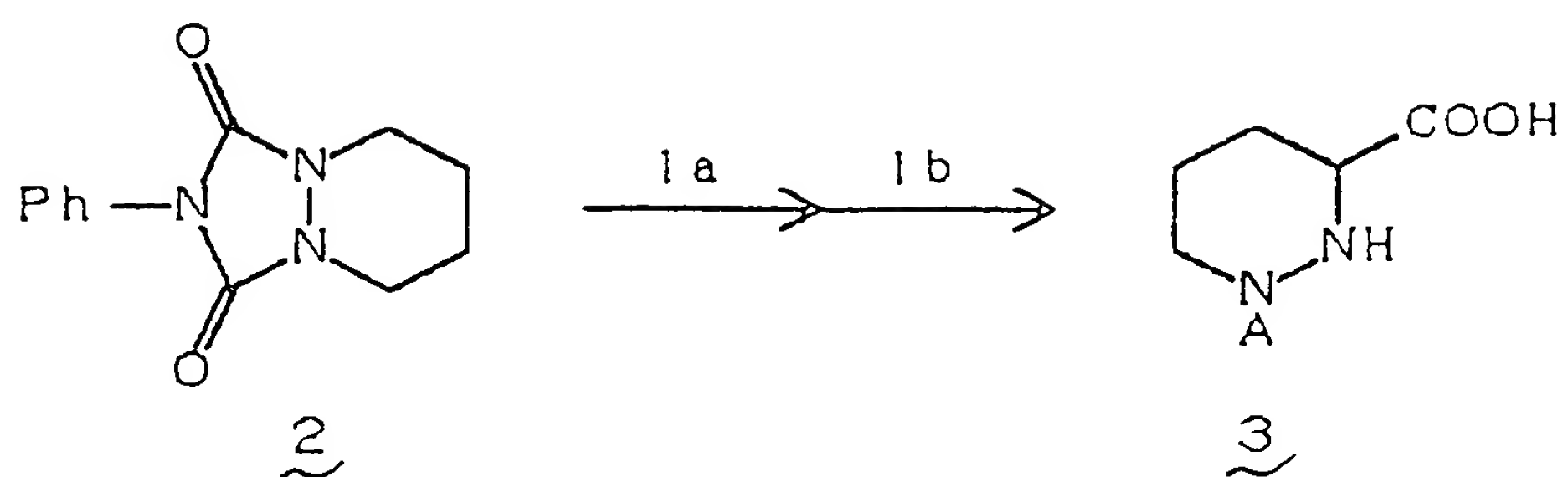
本発明の化合物は、以下に記載する方法によって製造することができる。

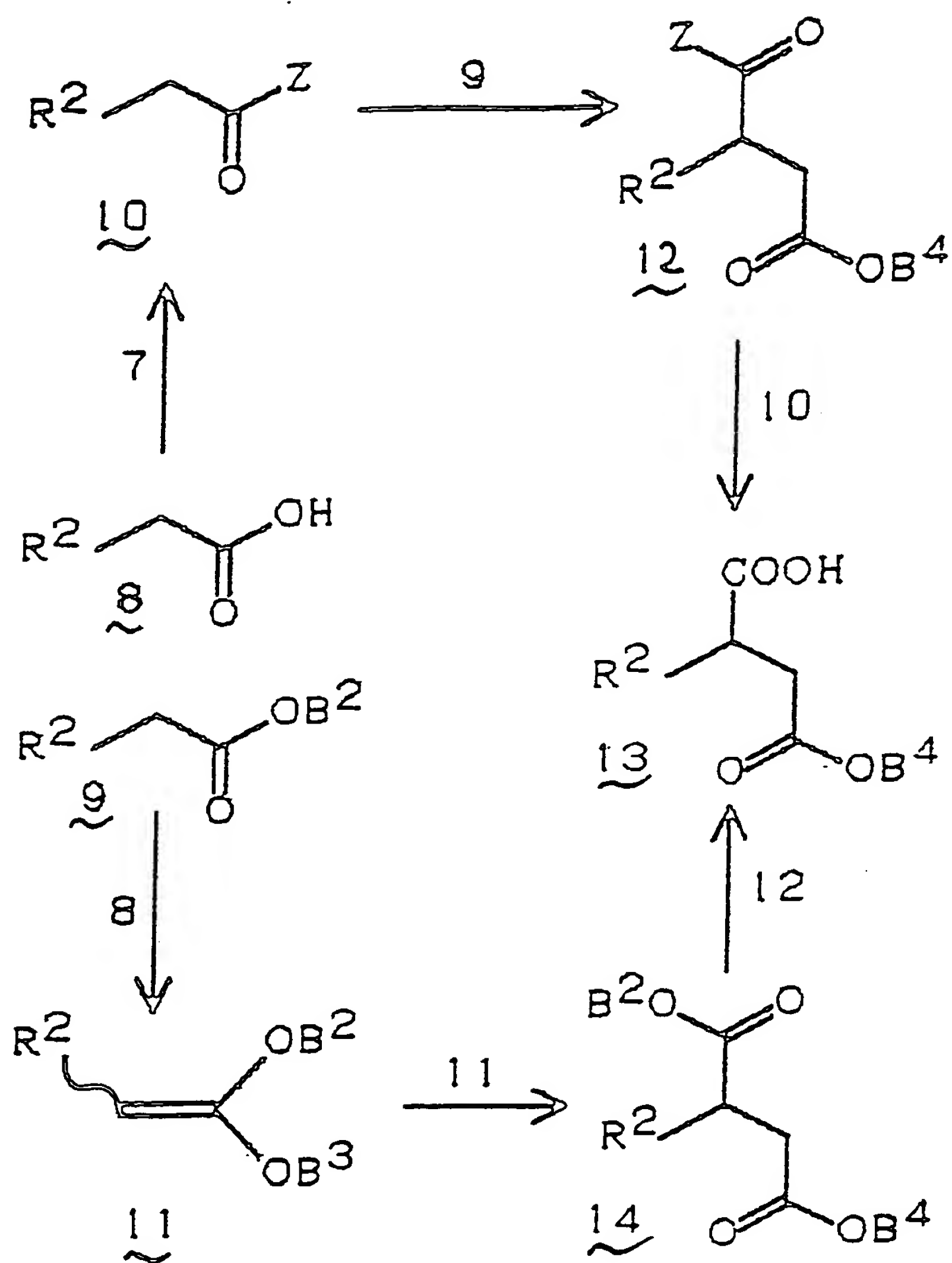
すなわち、①縮合剤の存在下、鍵中間体である化合物(a)及び化合物(b)を反応させ、化合物(c)を製造し、②化合物(c)の保護基B<sup>1</sup>を除去して、化合物(d)を製造し、③化合物(d)にアルコール又はアミンR<sup>1</sup>Hを反応させ、次に保護基B<sup>4</sup>を除去し、さらにヒドロキシアミンB<sup>6</sup>ONH<sub>2</sub>を反応させて、化合物(e)を製造し、④化合物(e)の保護基A及びB<sup>6</sup>を脱保護することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。

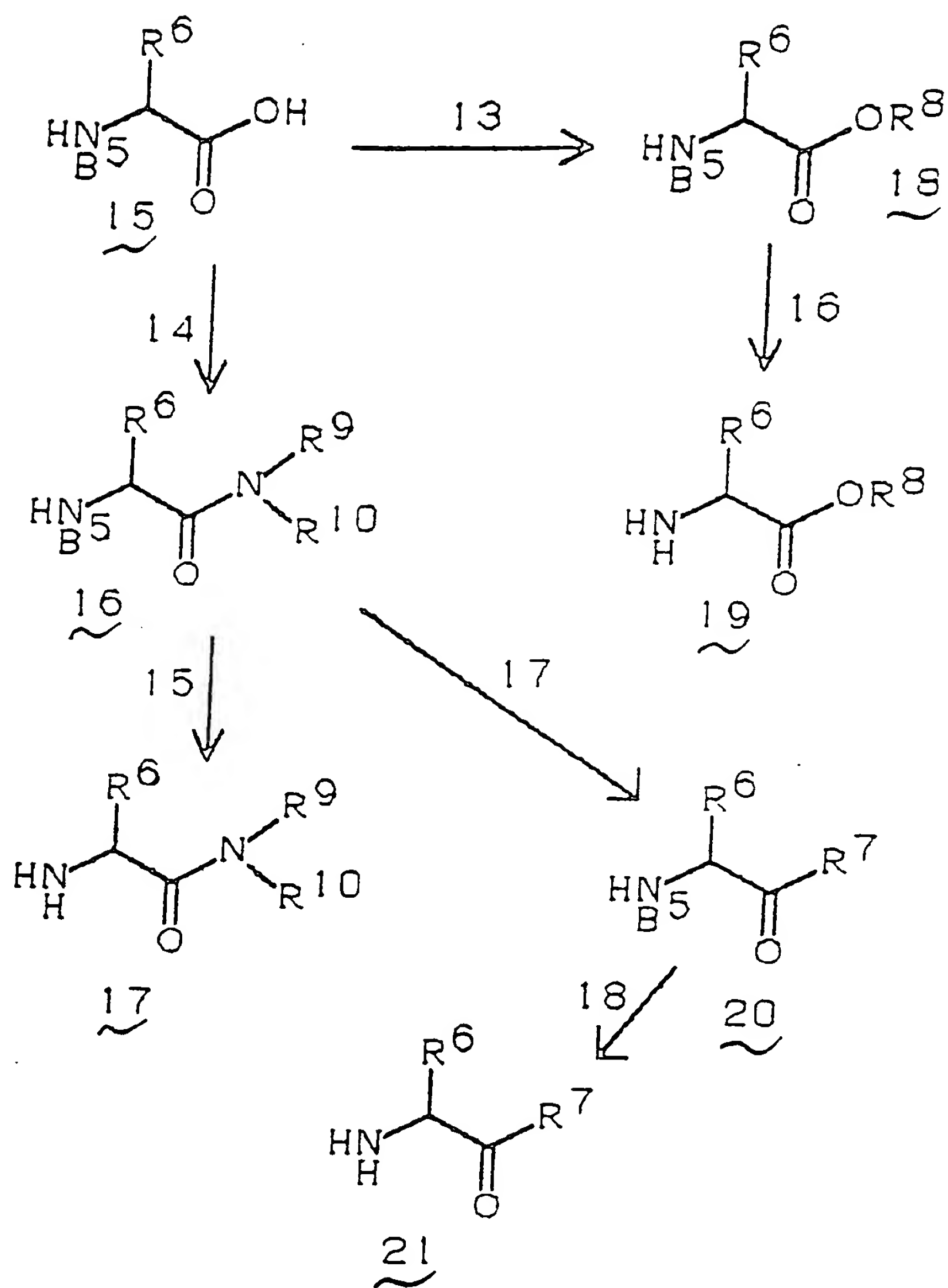


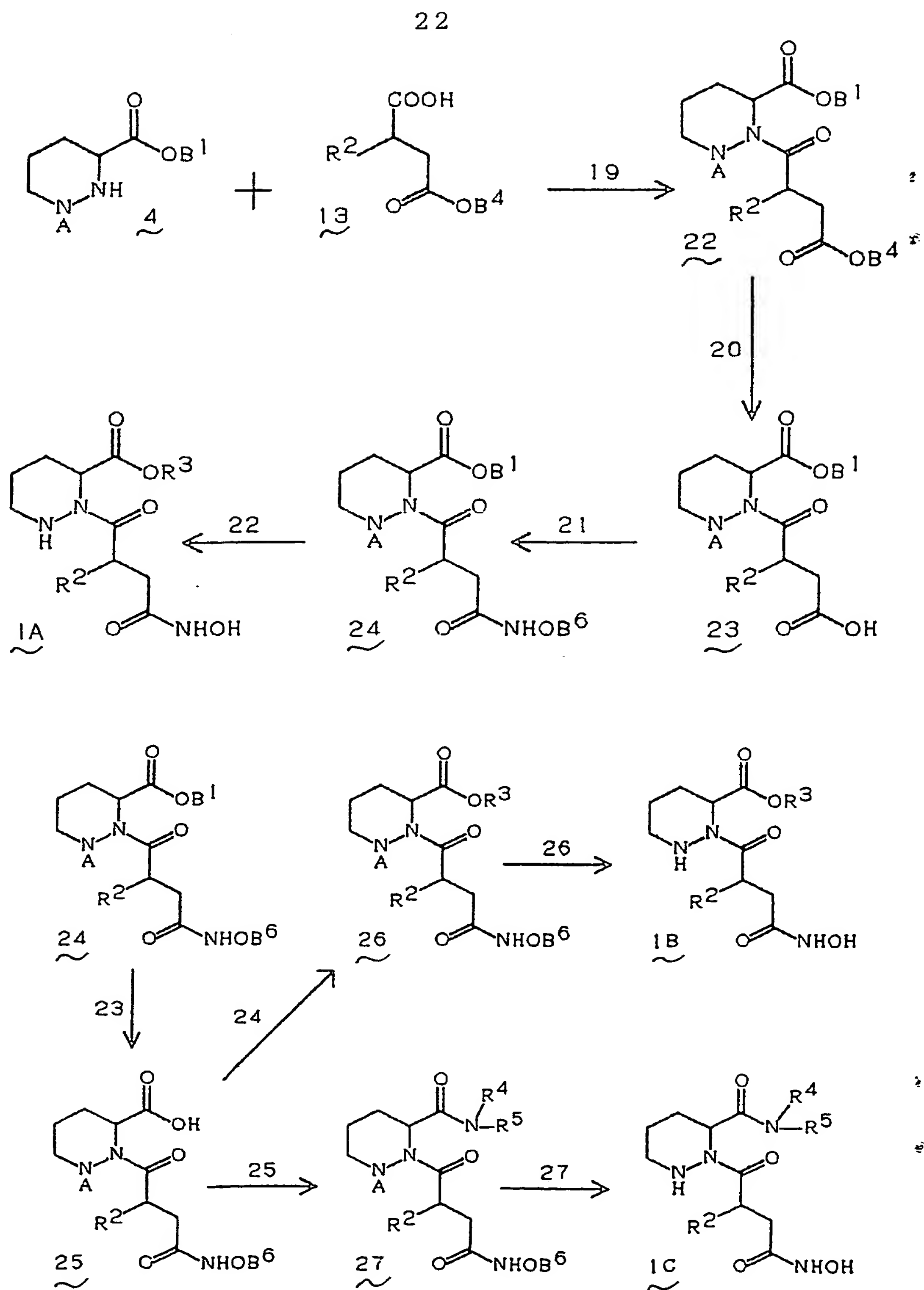
上記の工程表において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は前述のものと同意義を示し、A、B<sup>1</sup>、B<sup>4</sup>及びB<sup>6</sup>については後述する。さらに本発明の製造方法を詳細に説明する。

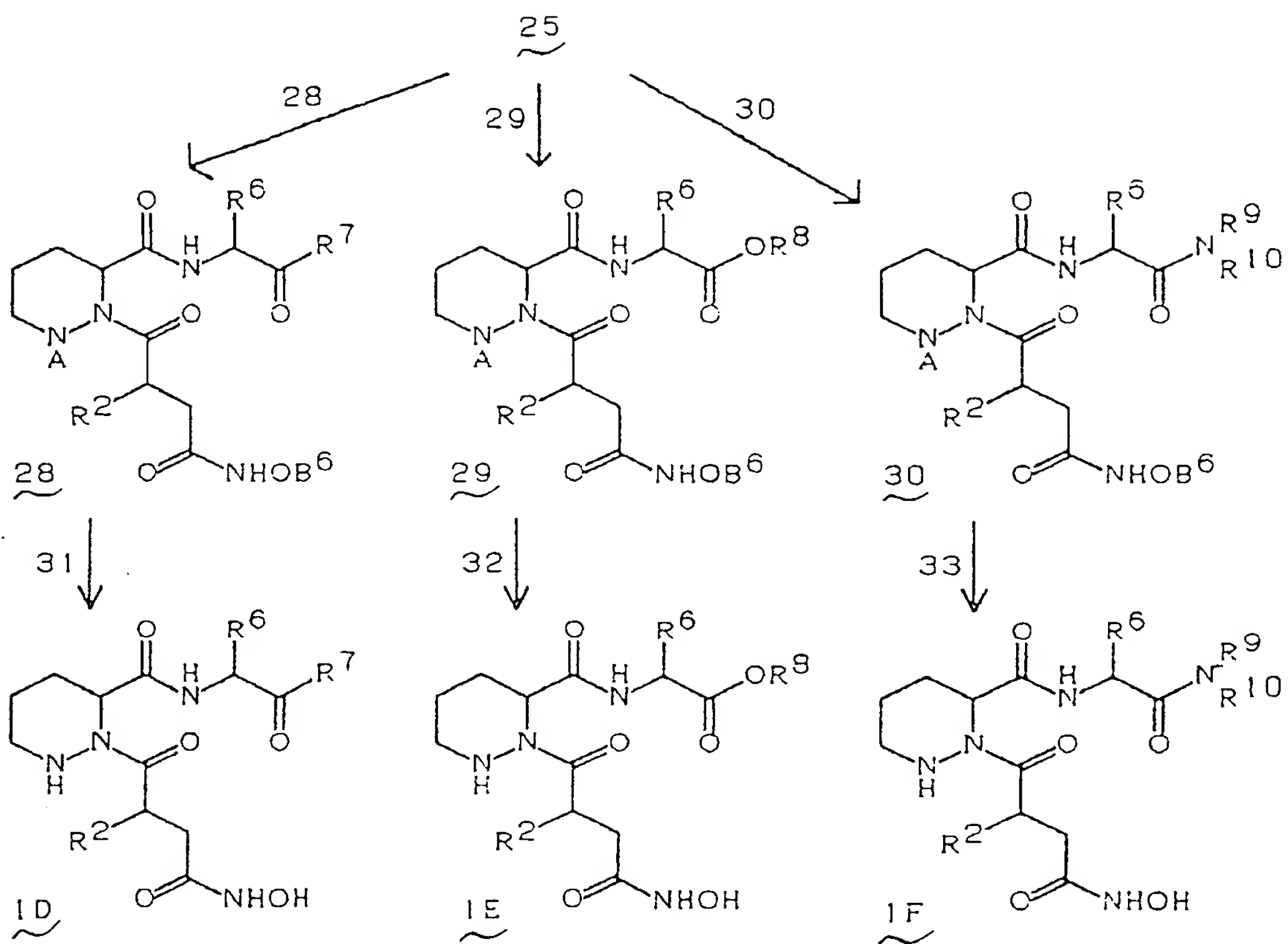












前記工程表において  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$

及び  $R^{10}$  は前述のものと同意義を示し、 $A$  はアミノ基の保護基 (好適にはベンジ

ルオキシカルボニル基) を示し、 $B^1$  はカルボキシ基の保護基 (好適には  $t$ -

ブチル基又はベンジル基) を示し、 $B^2$  はカルボキシ基の保護基 (好適にはメ

チル、エチル基) を示し、 $B^3$  はトリ置換シリル基 (好適にはトリメチルシリ

ル基) を示し、 $B^4$  はカルボキシ基の保護基 (好適にはベンジル、 $t$ -ブチル

基) を示し、 $B^5$  はアミノ基の保護基 (トリクロエチル、トリクロエチル、

好適にはベンジルオキシカルボニル、 $t$ -ブチルオキシカルボニル、アリルオキシカ

ルボニル、トリクロエトキシカルボニル基) を示し、 $B^6$  は水酸基の保護基 (

好適にはベンジル基) を示し、 $Z$  は光学活性な 2-オキソ-オキサゾリジル基を

示す。化合物 (4) は、既知の化合物 (Massall, C.M., Johnson M., and Theoba

ld C.J., J. Chem. Soc. Perkin I, 1971年, 1451 頁) であるが、以下に示す第 1 a、

1 b 及び 2 工程によって得られることができる。

#### (第 1 a 工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、文献公知 (文献名 Synthetic comm

unication 1988年, 2225 頁) である化合物 (2) を加水分解する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、ヘキサソ、 $n$ -ブタソ、リグロソ、石油エーテルの

ような脂肪族炭化水素類；ベンゼソ、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水

素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロ

ベンゼソ、ジクロロベンゼソのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル

、ジイソプロピルエーテル、 $t$ -ブタソ、ジメチルエーテル、ジメトキシエタ

ソ、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、

エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノール、 $n$ -ブタノール、イソブタノ-

ール、 $t$ -ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン

、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール

類；アセトソ、メチルエチルケトソ、メチルイソブチルケトソ、イソプロソ、シ

クロヘキサソのようなケトソ類；ニトロエタン、ニトロベンゼソのようなニト

ロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類などがあげられ、好適には、アルコール類である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類をあげられ、好適には、アルカリ金属水酸化物類である。

反応温度は通常20乃至200℃であり、好適には50乃至130℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常2乃至72時間であり、好適には、5乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第1b工程)

本工程は、不活性溶剤中、第1a工程により得られるピペラジンカルボン酸の1位のアミノ基を保護して、化合物(3)を製造する工程である。

アミノ基の保護基としては、好適には、ベンジルオキシカルボニルのようなアルキルオキシカルボニル基である。

すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、対応する市販または容易に調製されるカルバミン酸エステル合成試剤（好適には、ベンジルオキシカルボニルクロリドを反応させることにより行なうことができる。使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキ

サン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類、水、又は前述の有機溶剤と水との混合溶剤などがあげられ、好適には、対応するアルコールと水との混合溶剤である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N,N*-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられるが、好適にはアルカリ金属水酸化物類、有機塩基類である。

反応温度は通常0乃至50℃であり、好適には0乃至20℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至3時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

る。



(第2工程)

本工程は、不活性溶剤中、①縮合剤の存在下、化合物(3)に、アルコールB、OH(特にベンジルアルコール、 $\alpha$ -ブチルアルコール)を反応させるか、又は、②不活性溶剤中、化合物(3)にエステル化する試薬を反応させて、化合物(4)を製造する工程である。

①において、使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質がある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トリブチルエーテル、ジブチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソプロピル、シクロヘキサノンのようなケトン類、ニトロエタン、ニトロベンゼン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類、ホルムアルデヒド、ジメチルホルムアルデヒド、ジメチルアセトアルデヒド、ヘキサメチルホスホロトリアミンのようなアミン類、ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられるが、好適には芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、アミン類である。

使用される縮合剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル-トリフェニルホスファインのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキル-トリフェニルホスファイン類、N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類、N,N'-ジシク級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)のようなN,N'-ジシクロアルキルカルボジイミド類、ジ-2-ピリジルジセレン二ドのようなジヘテロアリールジセレン二ド類、ジエチルホスホリルシアニド(DEPC)のようなホスファイン類、p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類、2-クロル-1-メ

チルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1- 低級アルキルピリジニウム  
ハライド及びジフェニルホスホリルアジド (DPPA) のようなジアリールホスホリル  
アジド類、N,N'- カルボジイミダゾール (CDI) のようなイミダゾール誘導体、1-  
ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) のようなベンゾトリアゾール誘導体、N-ヒ  
ドロキシ-5- ノルボルネン-2,3- ジカルボキシイミド (HONB) のようなジカルボキ  
シイミド誘導体、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDA  
PC) のようなカルボジイミド誘導体があげられるが、好適には、カルボジイミド  
類 (特にDCC、DEPC) である。

反応温度は通常0乃至100℃であり、好適には10乃至50℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至  
48時間であり、好適には、1乃至12時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無  
機酸で酸性とし、不溶物を濾去し、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エ  
ーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得ら  
れるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトある  
いは再結晶法により、単離精製することもできる。

②において、エステル化試薬としても、好適には、イソブテンであり、不活  
性溶剤中、酸触媒の存在下に、反応させることにより達成される。

使用される溶剤としては、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルの  
ような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水  
素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロ  
ベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸  
エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチ  
ルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメ  
トキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ア  
セトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘ  
キサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合  
物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド

、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類などがあげられ、好適には、エーテル類（特に、ジオキサン）である。

使用される酸触媒としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蔞酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸をあげることができ、好適には有機酸であり、更に好適には有機強酸（特に塩酸）である。

反応温度は通常0乃至50℃であり、好適には0乃至25℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至48時間であり、好適には、1乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

### （第3工程）

本工程は、不活性溶剤中、①対応するアルコール $B^2OH$ （特にメタノール、エタノール）とマロン酸（5）の反応性誘導体すなわち酸ハライド又は酸無水物を塩基の存在下に反応させるか、または、②対応するアルコール $B^2OH$ アルコールとマロン酸（5）を縮合剤の存在下に反応させることにより、化合物（6）エステルを製造する工程である。

①において、使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸

エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類などがあげられ、好適には、アルコール類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類である。

使用される酸ハライドのハライド部分としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、好適には塩素、臭素である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられるが、好適にはアルカリ金属水酸化物類、有機塩基類である。

反応温度は通常0乃至60℃であり、好適には0乃至30℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至6時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無

機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

②において、使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類などがあげられ、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）である。

使用される縮合剤としては、好適にはDCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、CDI（N，N'－カルボニルジイミダゾール）、DPPA（ジフェニルホスホリルアジド）、HOBt（1－ヒドロキシベンゾトリアゾール）、HONB（N－ヒドロキシ－5－ノルボルネン－2，3－ジカルボキシイミド）またはEDAPC（1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド）などをあげることができる。

縮合剤を使用する場合には、脱酸剤を併用することで、さらに効率よく、反応を行うことができる。

使用される脱酸剤としては、好適にはピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピロリジノピリジンのような有機アミンをあげることができる。また、上述の縮合剤を用いる場合、このアミンを使用すると反応はより早く進行する。

反応温度は通常0乃至60℃であり、好適には0乃至30℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至48時間であり、好適には、1乃至12時間である。

目的化合物は種々の方法を適宜組合わせることによって採取、分離、精製することができる。例えば反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどを加え、不溶物があれば、適宜、ろ去し、抽出液を分離後、希塩酸および炭酸水素ナトリウム等で洗浄し、溶剤を留去することによって得られる。このようにして得られた目的化合物は必要ならば更に、例えば活性炭、シリカゲル等の各種担体を用いる吸着またはイオン交換クロマト、あるいはセファデックスカラムによるゲル濾過、エーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶剤を用いての再結晶などにより行なわれる。

#### (第4工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、アルキルハライド $R^2 X$  ( $X$ はハロゲン基を示し、好適にはクロロ、ブromoである)を化合物(6)に反応させて、化合物(7)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*t*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、

グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類があげられ、好適には、エーテル類（特に、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン）、アミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられるが、好適にはアルカリ金属水酸化物類、アルカリ金属アルコキシド、有機塩基類である。

使用されるアルキルハライドのハライド部分としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、好適には塩素、臭素である。

反応温度は通常-20乃至100℃であり、好適には-10乃至50℃である。反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至48時間であり、好適には、1乃至15時間である。

目的化合物は種々の方法を適宜組合わせることによって採取、分離、精製する



ことができる。例えば反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどを加え、不溶物があれば、適宜、ろ去し、抽出液を分離後、希塩酸および炭酸水素ナトリウム等で洗浄し、溶剤を留去することによって得られる。このようにして得られた目的化合物は必要ならば更に、例えば活性炭、シリカゲル等の各種担体を用いる吸着またはイオン交換クロマト、あるいはセファデックスカラムによるゲル濾過、エーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶剤を用いての再結晶などにより行なわれる。

#### (第5工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(7)に、塩基を反応させて、加水分解後、脱炭酸し、化合物(8)を製造する方法である。

使用される溶剤としては、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホートリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類及びこれら有機溶剤と水との混合溶剤などがあげられ、好適には、アルコール類と水との混合溶剤である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのよう



なアルカリ金属炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類ビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類があげられるが、好適にはアルカリ金属水酸化物類、有機塩基類である。

反応温度は通常0乃至120℃であり、好適には20乃至120℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至48時間であり、好適には、1乃至16時間である。

この工程において、加水分解のみが進行し、脱炭酸反応が十分に進行していない場合には、コリジン、ルチジンなどを加え、100乃至120℃で加熱することにより達成される。

目的化合物は種々の方法を適宜組合わせることによって採取、分離、精製することができる。例えば反応液を水に注ぎ、塩酸などで酸性とし、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどを加え、不溶物があれば、適宜、ろ去し、抽出液を分離後、希塩酸で洗浄し、溶剤を留去することによって得られる。このようにして得られた目的化合物は必要ならば更に、例えば活性炭、シリカゲル等の各種担体を用いる吸着またはイオン交換クロマト、あるいはセファデックスカラムによるゲル濾過、エーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶剤を用いての再結晶などにより行なわれる。

#### (第6工程)

本工程は、第5工程で得られたカルボン酸(8)又は市販のカルボン酸(8)を用いて、化合物(9)を製造する工程であり、本工程は第3工程と同様にして

行なうことができる。

(第7工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(8)に、カルボン酸のハロゲン化試薬を反応させて得られる酸ハライドに、*n*-ブチルリチムの存在下、光学活性なオキサゾリジノー2-オンZHを反応させ、化合物(10)を得る工程である。

ハロゲン化に使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類を挙げることができる。

ハロゲン化に使用される試薬としては、チオニルクロリド、チオニルブロミドのようなチオニルハライド類、三塩化りん、三臭化りん、五塩化りん、オキシ塩化りんのようなりん化合物類が挙げられる。

反応温度は通常0乃至50℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常0.2乃至5時間であり、好適には、0.2乃至1時間である。

反応終了後、溶剤を留去するだけで、次の反応に使用する。

オキサゾリジノー2-オンを反応させる工程に使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、特に好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができる。

使用される光学活性なオキサゾリジノー2-オンとしては、(4S)-イソプロピルオキサゾリジノー2-オン、(4R)-イソプロピルオキサゾリジノー2-オン、(4S)-ベンジルオキサゾリジノー2-オン、(4R)-ベンジルオキサゾリジノー2-オンがあげられる。

反応温度は通常-78乃至20℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常0.2乃至5時間であり、好適には、0.2乃至2時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

(第8工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(9)にトリ置換シリルハライトB<sup>3</sup>X(Xは前述のものと同意義を示す)を反応させて、化合物(11)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、チトラヒプロラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリ、イソプロチロニトリルのようなニトリル類を挙げることができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアミン、N,N-ジエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)

）のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのような有機金属塩基類を挙げることができる。

使用されるトリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロリド、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリドなどがあげられ、好適にはトリメチルシリルクロリドである。

反応温度は通常-78乃至20℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至10時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第9工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(10)に $\alpha$ -ハロ酢酸エステル $XCH_2-COOB^+$  (Xは前述のものと同意義を示す)を反応させて化合物(12)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、

ヘキサメチルホスホロトリアミンのようなアミン類；ジメチルホルホキシド、スルホンのようなスルホキシド類を挙げることができ、好適には、エーテル類である。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプトナトリウム、エチルメルカプトナトリウムのようなメルカプトアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアミン、N,N-ジエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのよ

うな有機金属塩基類を挙げることができ、好適には、リチウムジイソプロピルアミン(溶剤としてテトラヒドロフラン)である。

使用されるα-ハロ酢酸エステルのハロ部分としては、塩素、臭素、ヨウ素があげらる。

使用されるα-ハロカルボン酸エステルのエステルとしては、メチル、エチル、ベンジル、tert-ブチルがあげられる。

反応温度は通常-78乃至10℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至10時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチ

ルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

(第10工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(12)を加水分解して、光学活性なオキサゾリジン-2-オンを除去し、化合物(13)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリ

ウムトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類を挙げることができる。

最も好適な方法としては、テトラヒドロフラン及び水の混合溶剤中、過酸化水素存在下、水酸化リチウムを用いる方法があげられる。

反応温度は通常0乃至100℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第11工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(11)に $\alpha$ -ハロカルボン酸エステル $XCH_2COOB^+$ (Xは前述のものと同意義を示す)を反応させて、化合物(14)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル



類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される $\alpha$ -ハロカルボン酸エステルのハロ部分としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられ、好適には塩素、臭素である。使用される $\alpha$ -ハロカルボン酸エステルのエステルとしては、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジルがあげられる。

反応温度は通常-78乃至30℃である。反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常0.5乃至10時間である。反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第12工程)

本工程は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(14)を加水分解して、化合物(13)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチ



ルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される塩基としては、としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムセーブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類を挙げることができる。

反応温度は通常0乃至100℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至24時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

所望により、化合物(13)のB<sup>4</sup>は別の保護基に交換する場合もある。交換反応は常法に従って、通常のエステル交換反応を行うか、また、遊離のカルボン酸を保護して、B<sup>4</sup>を後述する第20工程の方法に従って除去し、所望の保護基を導入した後、カルボン酸を再生することにより行うことができる。

## (第13工程)

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、市販の $\alpha$ -アミノ酸のアミノ基を

常法により保護して得られる化合物(15)にアルコール $R^9$  OHを反応させて

、化合物(18)を製造する工程であり、第2工程と同様に行なうことがで

きる。

## (第14工程)

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、化合物(15)と $R^9$   $R^{10}$

NHを反応させ、化合物(16)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質がある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油

エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳

香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタ

ン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エ

チル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル

類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、チトラヒドロフラン、ジオキ

サン、ジメトキシエタン、ジエチレンジグリコールジメチルエーテルのようなエー

テル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン

、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのような

ニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホ

ルムフィン、ジメチルホルムアミン、ジメチルアセトアミン、ヘキサメチルホス

ホートリアミンのようなアミン類；ジメチルアルホキシド、アルホランのような

アルホキシド類を挙げることができる。

使用される縮合剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルトリフェニ

ルホスファインのようなアゾジカルボン酸ジ低級アルキルトリフェニルホスファイ

ン類、N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-アルホナートのようなN-低

級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-アルホナート類、 $N'$ ,  $N'$ -ジシク

ロヘキシカルカルボジイミド(DCC)のような $N'$ ,  $N'$ -ジシクロアルキルカルボジイミ

ド類、ジ-2-ピリジルジセルニドのようなジヘテロアリールジセルニド類、ジエ

チルホスホリルシアニド (DFPC) のようなホスフィン類、p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリアルスルホニルトリアゾリド類、2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウムハライド及びジフェニルホスホリルアジド (DPPA) のようなジアリアルホスホリルアジド類、N,N'-カルボジイミダゾール (CDI) のようなイミダゾール誘導体、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) のようなベンゾトリアゾール誘導体、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド (HONB) のようなジカルボキシイミド誘導体、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDAPC) のようなカルボジイミド誘導体を挙げることができるが、好適には、ジアリアルホスホリルアジド類である。

反応温度は使用される原料、試薬、溶剤などにより通常0乃至150℃であり、好適には20乃至100℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至100時間であり、好適には、2乃至24時間である。

反応終了後、目的物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

#### (第15工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(16)にアミノ基の保護基の脱保護剤を反応させて、化合物(17)を製造する工程である。

保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

アミノ基の保護基として、シリル基を使用した場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウムのような弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、室温で10乃至18時間反応させる。

アミノ基の保護基が、アルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸としては、通常酸として使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸のような無機酸が用いられる。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；メタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類等の有機溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

アミノ基の保護基が、アラキル基又はアラキルオキシカルボニル基である場合には、通常、溶媒中で、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下に常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、酢酸のような脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。  
反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0乃至100℃で、5分乃至24時間実施される。

酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニールのようなニトリル類、ジエチルエーテル、チトラヒドロフラン、ジオキサソンのようなエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類及びジメチルアスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アソモニウムセリウムナイトレート(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)が用いられる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0乃至150℃で、10分乃至24時間実施される。

アミノ基の保護基がアルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、アルコキシカルボニル基又はシッフ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

反応温度は使用される原料、試薬、溶剤などにより通常0乃至150℃であり、好適には20乃至100℃である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常1乃至100時間であり、好適には、2乃至24時間である。

反応終了後、目的物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第16工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(18)にアミノ基の保護基の脱保護剤を反応させて、化合物(19)を製造する工程であり、第15工程と同様に行なうことができる。

#### (第17工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(16)(但し、 $R^9$ 及び $R^{10}$ は一方がメチル、他方がメトキシ基に限る)に試薬 $R^7$ M(Mはリチウム等のアルカリ金属またはグリニャール試薬( $MgBr$ ,  $MgCl$ )を示す)を反応させて、化合物(20)を製造する工程である。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トリブプロラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類などがあげられ

る。

反応温度は使用される原料、試薬、溶剤などにより通常 $-70$ 乃至 $50^{\circ}C$ であり、好適には $-40$ 乃至 $30^{\circ}C$ である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常5分乃至24時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、目的物は、例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在

する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

#### (第18工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(20)にアミノ基の保護基の脱保護剤を反応させて、化合物(21)を製造する工程であり、第15工程と同様にして行なうことができる。

#### (第19工程)

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、化合物(4)と化合物(13)とを反応させ、化合物(22)を製造する工程であり、第14工程と同様にして行なうことができる。

#### (第20工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(22)の保護基B<sup>4</sup>を脱保護して、化合物(23)を製造する工程である。

保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下のように実施される。

カルボキシ基の保護基がt-ブチル基、ベンツヒドリル基のように、酸で除去できるものであれば、トリフルオロ酢酸又は酢酸中臭化水素、ジオキサソー塩酸など酸性条件下で達成される。

カルボキシ基の保護基がトリクロロエチル基やトリクロロプロモ基の場合には、酢酸あるいは磷酸緩衝液(pH=4.2-7.2)とテトラヒドロフランのようなエーテル類の溶剤を用い、亜鉛末を反応させて、除去することができる。

カルボキシ基の保護基が、ベンジル基のようなアラルキル基の場合には、通常、溶媒中で、還元剤と接触させることにより(好適には、触媒下に常温にて接触還元)除去する方法で行われる。

#### (第21工程)



本工程は、不活性溶剤中、化合物(23)にヒドロキシアミン $B^6$   $ONH_2$ を反応させて、化合物(24)を製造する工程であり、第19工程に準じて行われる。

(第22工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(24)の保護基A及び $B^6$ を脱保護して、化合物(1A)を製造する工程である。なお、本工程が適用されるのは、 $B^1$ が $R^3$ と同一の場合にのみ、限定される。

この工程は保護基の種類により異なる。

たとえば、 $B^6$ がベンジル、Aがベンジロキシカルボニルのような接触還元により除去できる保護基の場合はアルコール、エーテル、酢酸などの適当な溶媒中、パラジウム炭素、白金などの触媒を用いて水素気流下接触還元することにより達成される。又、A及び $B^6$ がセーフトキシカルボニル基などの場合はトリフルオロ酢酸又は酢酸中臭化水素、ジオキサソール塩酸など酸性条件下で達成される。いずれにしろ、通常知られたアミノ基、水酸基の保護基を脱離条件により達成される。

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサソール、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブ、のようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンの



ようなニトロ化合物類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類などがあげられる。

反応温度は通常 $-20$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0$ 乃至 $40^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は使用される原料、溶剤、反応温度などにより異なるが、通常 $0.5$ 乃至 $48$ 時間であり、好適には、 $1$ 乃至 $5$ 時間である。

反応終了後、たとえば溶剤を留去し、反応液を水に注ぎ、塩酸、硫酸などの無機酸で酸性とし、水と混和しない溶剤、たとえばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液より溶剤を留去することによって得られるものを、通常、そのまま次の工程に用いる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### (第23工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(24)に保護基 $B'$ を脱保護して、化合物(25)を製造する工程であり、第20工程と同様に行なうことができる。

#### (第24工程)

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、化合物(25)にアルコール $R^3$ OHを反応させて、化合物(26)を製造する工程であり、第3工程②と同様に行なうことができる。

#### (第25工程)

本工程は、不活性溶剤中、縮合剤の存在下、化合物(25)にアミン $R^4$   $R^5$  NHを反応させ、化合物(27)を製造する工程であり、第14工程と同様に行なうことができる。

#### (第26工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物(26)の保護基A及び $B^6$ を脱保護して、化合物(1B)を製造する工程であり、第22工程と同様に行なうことができる。

#### (第27工程)

本工程は、不活性溶剤中、化合物（27）の保護基A及びB<sup>6</sup>を脱保護して、化合物（1C）を製造する工程であり、第22工程と同様に行なうことができる。

（第28工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（25）に市販の又は第18工程で得られた化合物（21）を反応させて、化合物（28）を製造する工程であり、第25工程と同様に行なうことができる。

（第29工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（25）に市販の又は第16工程で得られた化合物（19）を反応させて、化合物（29）を製造する工程であり、第25工程と同様に行なうことができる。

（第30工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（25）に市販の又は第15工程で得られた化合物（17）を反応させて、化合物（30）を製造する工程であり、第25工程と同様に行なうことができる。

（第31工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（28）に脱保護剤を反応させて、化合物（1D）を製造する工程であり、第22工程と同様に行うことができる。

（第32工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（29）に脱保護剤を反応させて、化合物（1E）を製造する工程であり、第22工程と同様に行われる。

（第33工程）

本工程は、不活性溶剤中、化合物（30）に脱保護剤を反応させて、化合物（1F）を製造する工程であり、第22工程と同様に行われる。

## [発明の効果]

(試験例1) IV型コラゲナーゼに対する阻害活性

IV型コラゲナーゼ活性は、Salomonの方法 (J. Biol. Chem., vol.258, 3058-3063 (1983)) の方法により測定した。

すなわち、IV型コラゲナーゼはヒトメラノーマ細胞の無血清培養液より調製したものを、また基質としては、マウスEHS 腫瘍より調製したIV型コラーゲンを放射性同位元素で標識したものをを用いてコラーゲンの切断を計測することにより測定した。

IV型コラゲナーゼの阻害活性は、この酵素反応液に検体を同時に添加し、酵素反応の阻害率を算定することにより、測定した。

結果 ( $I_{50}$  値で表わす) を以下に示す。

表-2

番号	$I C_{50}$ (nmol/ml )
実施例3	0.33
実施例4	0.35
実施例5	0.36
実施例14	0.082
実施例16	0.042
実施例17	0.27
実施例18	0.027
実施例19	0.080
実施例20	0.073
実施例21	0.28
実施例27	0.16
実施例29	0.25

54

実施例30	0.24
実施例32	0.75
実施例33	0.064
実施例34	0.037
実施例35	0.20
参考例108	1.4
参考例109	4.3
参考例110	18.5

---

## [産業上の利用可能性]

本発明の化合物は、優れたIV型コラゲナーゼの阻害活性を有しており、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤又は癌転移抑制剤として有用である。

本発明の化合物を、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤又は癌転移抑制剤として用いる場合、種々の形態で投与される。その投与形態としては例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、点眼剤、座剤等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法にしたがって主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等既知の医薬製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法および剤形等によって異なるが通常は成人に対して1日50 mg 乃至1000 mg を投与することができる。

[発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例、参考例及び製剤例を挙げ、本発明を更に具体的に説明する。

(実施例1)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸 (4S) - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサノ  
4 - イルアミド

参考例16で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (4S) - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサノ4 - イルアミド (75mg) のメタノール (3.0ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (8mg) を加えた後水素雰囲気下1.8時間室温で攪拌し接触還元した。反応終了後触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム:メタノール=10:1で展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1で溶出) により精製し目的化合物 (28mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.77 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.84 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.09 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.13-2.68 (15H, complex), 2.57 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.70-3.18 (2H, complex), 3.98 (1H, br. d, J=5.9 Hz), 4.64 (1H, dd, J=8.6 and 4.6 Hz), 4.85 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.37 (1H, br. s), 7.64 (1H, d, J=8.6 Hz), 9.91 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3300 (m), 2940 (m), 1715 (m), 1660 (s), 1625 (s)

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup>=426.2851 (C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 426.2842

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -30.6° (C=1.00, EtOH)

(実施例2)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸 (4S) - 6 - メチル - 3 - オキソヘプタン

4-イルアミド

実施例1の方法に従い参考例23で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸(4S)-6-メチル-3-オキソヘブタン-4-イルアミド(24mg)の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(10mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.78-0.98(9H, complex), 1.09(3H, t, J=6.9 Hz), 1.12-2.11(15H, complex), 2.18-2.50(2H, m), 2.59(2H, m), 2.70-3.12(2H, complex), 4.00(1H, m), 4.65(1H, br. d, J=5.3 Hz), 4.87(1H, br. d, J=11.9 Hz), 5.28(1H, br. s), 7.68(1H, br. d, J=5.3 Hz), 9.90(1H, m)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3300(m), 2945(m), 1720(m), 1660(s), 1625(s)

高分解能マススペクトル[M+H]<sup>+</sup>=441.3069(C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 441.3077

比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -32.5° (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

## (実施例3)

2-(S)-[N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸N-メチル-N-メトキシアミド

実施例1の方法に従い参考例24で得られた2-(S)-[N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸N-メチル-N-メトキシアミド(39mg)の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=17:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(18mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.69-1.06 (9H, complex), 1.10-2.44 (14H, complex), 2.57 (1H, t,  $J=12.5$  Hz), 2.82 (1H, m), 3.00 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 3.26 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.97 (1H, br. d,  $J=6.6$  Hz), 4.95 (1H, br. t,  $J=7.5$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.47 (1H, s), 8.16 (1H, br. d,  $J=8.6$  Hz), 10.6 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 (m), 2945 (m), 1630 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 457.2868$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$ )

計算値 : 457.2836

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -43.8^\circ$  ( $C=1.01$ , EtOH)

(実施例 4)

2-(S)-[N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸メチルエステル

実施例 1 の方法に従い参考例 25 で得られた 2-(S)-[N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸メチルエステル (49mg) の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×10cm, 0.5mm 厚, クロロホルム:メタノール=20:1 二重展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1 溶出) により精製すると目的化合物 (20mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.67-1.02 (9H, complex), 1.04-2.60 (15H, complex), 2.82 (1H, m), 3.01 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.97 (1H, m), 4.57 (1H, dd,  $J=7.9$  and  $5.3$  Hz), 4.92 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.38 (1H, s), 7.74 (1H, br. d,  $J=7.3$  Hz), 9.82 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3300 (m), 2940 (m), 1730 (m), 1660 (s), 1625 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 428.2631$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$ )

計算値 : 428.2635

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -27.0^\circ$  ( $C=1.02$ , EtOH)

## (実施例5)

2-(S)-[N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸  
テブチルエステル

実施例1の方法に従い参考例26で得られた2-(S)-[N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸テブチルエステル(42mg)の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×10cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=20:1二重展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(16mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.72-0.97(9H, complex), 1.11-2.38(14H, complex), 1.48(9H, s), 2.49(1H, dd, J=12.5 and 11.2 Hz), 2.83(1H, m), 3.01(1H, br. d, J=11.9 Hz), 3.96(1H, m), 4.47(1H, m), 4.89(1H, d, J=11.2 Hz), 5.38(1H, br. s), 7.54(1H, br. d, J=7.9 Hz), 9.86(1H, m)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3320(m), 2945(m), 1720(w), 1665(m), 1630(s)

高分解能マススペクトル[M]<sup>+</sup>=470.3110(C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>)

計算値: 470.3104

比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36.6° (C=1.00, EtOH)

## (実施例6)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(R)-ピペラジン酸  
テブチルエステル

実施例1の方法に従い参考例29で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(R)-ピペラジン酸テブチルエステル(34mg)の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=20:1二重展開, 酢酸エチル:メ



タノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(14mg)が無色結晶として得られた。ヘキサン-酢酸エチルより再結晶し、融点110-111℃。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.12-2.04 (11H, complex), 1.48 (9H, s), 2.18-2.49 (3H, complex), 2.71 (1H, m), 3.07 (1H, br. d, J=13.2 Hz), 4.00 (1H, m), 4.16 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.19 (1H, d, J=4.0 Hz), 9.03 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3240 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1630 (s)

高分解能マススペクトル[M]<sup>+</sup>=371.2397 (C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 371.2419

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +30.4° (C=0.50, EtOH)

(実施例7)

N<sup>2</sup> - (3-ヒドロキシアミノカルボニルプロピオニル) - (S) - ピペラジン酸 t-ブチルエステル

実施例1の方法に従い参考例35で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - (3-ベンジルオキシアミノカルボニルプロピオニル) - (S) - ピペラジン酸 t-ブチルエステル(84mg)の保護基を接触還元反応により除去し同様に処理することにより目的化合物(36mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.41 (1H, m, δ 1.48 to overlap), 1.48 (9H, s), 1.61 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.18 (1H, br. d, J=13.2 Hz), 2.33-2.58 (2H, complex), 2.66-3.12 (4H, complex), 4.28 (1H, br. d, J=12.5 Hz), 5.14 (1H, dd, J=4.6 and 1.3 Hz), 7.6-8.6 (1H, br. s), 9.59 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3250 (m), 2945 (m), 1725 (s), 1640 (s)

高分解能マススペクトル[M]<sup>+</sup>=301.1631 (C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 301.1636

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -12.9° (C=1.01, EtOH)

(実施例8)

N<sup>2</sup> - (3-ヒドロキシアミノカルボニルプロピオニル) - (S) - ピペラジン酸 (4S, 5S) - 5-メチル-3-オキソヘプタン-4-イルアミド

実施例1の方法に従い参考例37で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-(3-ベンジルオキシアミノカルボニルプロピオニル)-(S)-ピペラジン酸(4S, 5S)-5-メチル-3-オキソヘプタン-4-イルアミド(111mg)の保護基を接触還元反応により除去し、逆相シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.25mm厚, 2枚, 水:メタノール=1:1, メタノール溶出)により精製すると目的化合物(53mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87(3H, t, J=7.3 Hz), 0.92(3H, d, J=6.6 Hz), 1.07(3H, t, J=7.3 Hz), 1.28(1H, m), 1.42-2.23(6H, complex), 2.34-2.52(2H, complex), 2.55(2H, q, J=7.3 Hz), 2.75(1H, m), 2.85-3.13(3H, complex), 4.58(1H, dd, J=7.9 and 5.3 Hz), 4.64(1H, d, J=12.5 Hz), 5.27(1H, d, J=4.6 Hz), 7.31(1H, m), 8.12-8.83(1H, br. s), 9.83(1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3280(s), 2965(s), 1715(s), 1635(s)  
高分解能マススペクトル[M+H-OH]<sup>+</sup>=354.2261(C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 354.2266

比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -12.2° (C=1.97, CHCl<sub>3</sub>)

(実施例9)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸メチルエステル

参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸(34mg)の酢酸エチル(2.0ml)溶液に氷冷下ジアゾメタンエーテル溶液を泡が出なくなる迄加える。反応終了後減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=30:1展開)により分取し得られた化合物(11mg)を、実施例1の方法に従い保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×10cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=25:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(4.2mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.83 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.10-2.01 (11H, complex), 2.22 (1H, m), 2.30 (1H, dd,  $J=14.2$  and  $3.6$  Hz), 2.54 (1H, dd,  $J=14.2$  and  $11.2$  Hz), 2.73-3.14 (2H, complex), 3.77 (3H, s), 3.95 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.34 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.35-8.20 (1H, m), 9.18 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3245 (m), 2950 (s), 1735 (s), 1630 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 329.1965$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ )

計算値 : 329.1950

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -15^\circ$  ( $C=0.35$ , EtOH)

(実施例 10)

$\text{N}^2 - [2 - (\text{R}) - (\text{オキシアミノカルボニル}) \text{メチル} - 1 - \text{オキソヘブチル}] - (\text{S}) - \text{ピペラジン酸} \text{ } \alpha\text{-ブチルエステル}$

実施例 1 の方法に従い参考例 12 で得られた  $\text{N}^1 - \text{ベンジルオキシカルボニル} - \text{N}^2 - [2 - (\text{R}) - \text{ベンジルオキシアミノカルボニル}) \text{メチル} - 1 - \text{オキソヘブチル}] - (\text{S}) - \text{ピペラジン酸} \text{ } \alpha\text{-ブチルエステル}$  (127 mg) の保護基を接触還元反応により除去し、同様に処理することにより目的化合物 (63 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.11-1.70 (10H, complex), 1.48 (9H, s), 1.89 (1H, m), 2.03-2.38 (2H, complex), 2.52 (1H, m), 2.82-3.13 (2H, complex), 3.98 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. d,  $J=10.6$  Hz), 5.20 (1H, s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3225 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1640 (br s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 372.2517$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ )

計算値 : 372.2499

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -10.7^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH)

(実施例 11)

$\text{N}^2 - [2 - (\text{R}) - (\text{オキシアミノカルボニル}) \text{メチル} - 4 - \text{メチル} - 1 - \text{オキソペンチル}] - (\text{S}) - \text{ピペラジン酸} \text{ } \alpha\text{-ブチルエステル}$

実施例 1 の方法に従い参考例 46 で得られた  $\text{N}^1 - \text{ベンジルオキシカルボニル}$

-N<sup>z</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 4 - メチル - 1 - オキソベンチル] - (S) - エペラジノ酸ト-ブチルエステル (20 mg) の保護基を接触還元反応により除去し、同様の反応処理により目的化合物 (1) 1 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.10-1.70 (4H, complex), 1.48 (9H, s), 1.88 (1H, m), 2.19 (1H, br. d, J=11.6 Hz), 2.30 (1H, br. d, J=11.6 Hz), 2.50 (1H, m), 2.71-3.12 (3H, complex), 4.03 (1H, br. d, J=5.9 Hz), 4.25 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.20 (1H, br. s), 9.39 (1H, s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>): 3240 (s), 2960 (s), 1725 (s), 1630 (s)

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup>=357.2270 (C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 357.2264

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12.3° (C=0.51, EtOH)

(実施例 12)

N<sup>1</sup> - [2 - (R) - (オキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソベンチル] - (S) - エペラジノ酸ト-ブチルエステル

実施例 1 の方法に従い参考例 58 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>z</sup> - [2 - (R) - ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソベンチル] - (S) - エペラジノ酸ト-ブチルエステル (32 mg) の保護基を接触還元反応により除去し、同様の処理により目的化合物 (15 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.12-1.70 (16H, complex), 1.49 (9H, s), 1.88 (1H, m), 2.18 (1H, br. d, J=11.7 Hz), 2.30 (1H, br. d, J=11.7 Hz), 2.53 (1H, m), 2.75-3.36 (2H, complex), 3.93 (1H, m), 4.27 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.20 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3230 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1635 (s)

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup>=413.2903 (C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 413.2890

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -11.9° (C=1.00, EtOH)

(実施例 13)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシデシル]- (S)-ピペラジン酸N-メチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例60で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシデシル]- (S)-ピペラジン酸 N-メチルアミド (14mg) の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×10cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=10:1二重展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出) により精製すると目的化合物 (9mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.05-2.15 (18H, complex), 2.30 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.80 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.83 (1H, m), 3.03 (1H, br. d, J=11.9 Hz), 3.84 (1H, m), 4.64 (1H, d, J=9.9 Hz), 5.05 (1H, br. s), 6.55 (br. s), 9.2-9.8 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル film (cm<sup>-1</sup>):

3260 (s), 2930 (s), 1650 (s), 1625 (s)

高分解能質量スペクトル [M]<sup>+</sup> = 352.2466 (C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>)

計算値 352.2466

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -3.4° (C=0.82, EtOH)

## (実施例 14)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 70 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸 (45mg) をメチルアミンと縮合させて得られた N - メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム: メタノール=13:1 展開, 酢酸エチル: メタノール=10:1 溶出) により精製すると目的化合物 (10mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=6.5 Hz), 0.99-1.95 (13H, complex), 2.05 (1H, br. d, J=10.6 Hz), 2.29 (1H, dd, J=13.9 and 3.3 Hz), 2.52 (1H, br. t, J=13.9 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.81 (1H, 2.79ppm と overlap), 3.02 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.88 (1H, m), 4.67 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.06 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=4.6 Hz), 9.52-9.91 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3271 (m), 2929 (s), 1648 (s), 1626 (s)

マススペクトル [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=324

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup>=342.2256 (C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 342.2267

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>= -9.3° (C=0.90, EtOH)

## (実施例 15)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸 N, N - ジメチルアミド

実施例 1 の方法に従い参考例 70 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸 (41mg) をジメチルアミンと縮合させて得られた N, N - ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム: メ

タノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(21mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.86(3H, t, J=6.6 Hz), 1.12-2.07(14H, complex), 2.29(1H, dd, J=13.9 and 4.0 Hz), 2.53(1H, dd, J=13.9 and 12.2 Hz), 2.70-3.19(2H, 3.06ppm 及び2.94ppm と overlap), 2.94(3H, s), 3.06(3H, s), 3.92(1H, m), 5.26(1H, d, J=11.9 Hz), 5.51(1H, br. s), 8.01-8.5. (1H, br. s), 9.41-9.70(1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル(film, cm<sup>-1</sup>): 3249(m), 2929(s), 1645(s), 1625(s)

マスペクトル[M]<sup>+</sup>=356

高分解能マスペクトル[M+H]<sup>+</sup>=357.2511(C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 357.2502

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+5.9° (C=1.0, EtOH)

(実施例16)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例80で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニルーN<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸(46mg)をメチルアミンと縮合させて得られたN-メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(20mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87(3H, t, J=6.6 Hz), 1.00-1.95(15H, complex), 2.05(1H, br. d, J=3.3 Hz), 2.28(1H, br. d, J=3.3 Hz), 2.51(1H, dd, J=13.9 and 11.2 Hz), 2.78(3H, d, J=4.6 Hz), 2.82(1H, m), 3.02(1H, br. d, J=12.5 Hz), 3.87(1H, m), 4.73(1H, d, J=11.9 Hz), 5.06(1H, br. s), 6.93(1H, m), 9.91-10.12(1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル(film, cm<sup>-1</sup>): 3268(m), 2928(s), 1652(s), 1626(s)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 357$

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 357.2493$  ( $C_{17}H_{33}N_4O_4$ )

計算値 : 357.2502

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -9.5^\circ$  ( $C=1.0, EtOH$ )

(実施例 17)

$N^2 - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノ$   
ニル] - (S) - ピペラジン酸 N, N - ジメチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 80 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2 - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) -$  ピペラジン酸 (49mg) をジメチルアミンと縮合させて得られた N, N - ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (10mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.83 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.05-1.78 (14H, complex), 1.80-2.04 (2H, complex), 2.26 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 2.50 (1H, br. t,  $J=12.5$  Hz), 2.72-3.12 (2H, complex), 2.93 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.90 (1H, m), 5.24 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.53 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (film,  $cm^{-1}$ ) : 3260 (m), 2940 (s), 1625 (s)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 371$

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 371.2677$  ( $C_{18}H_{35}N_4O_4$ )

計算値 : 371.2658

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +7.2^\circ$  ( $C=0.81, EtOH$ )

(実施例 18)

$N^2 - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソド$   
デシル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 90 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2 - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オ$



キソドデシル] - (S) - ピペラジン酸 (52 mg) をメチルアミンと縮合させて得られたN-メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム: メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (7 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.04-2.12 (22H, complex), 2.19-2.63 (2H, complex), 2.79 (3H, d, J=3.3 Hz), 2.80 (1H, m), 3.03 (1H, br. d, J=13.2 Hz), 3.85 (1H, m), 4.64 (1H, br. d, J=11.9 Hz), 5.05 (1H, br. s), 6.68 (1H, m), 9.48-9.76 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3267 (m), 2855 (s), 1652 (s), 1625 (s)

マスペクトル [M]<sup>+</sup> = 398

高分解能マスペクトル [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> = 380.2809 (C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)

計算値 : 380.2787

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -8.9° (C=0.61, EtOH)

(実施例 19)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキシドデシル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 90 で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキシドデシル] - (S) - ピペラジン酸 (50 mg) をジメチルアミンと縮合させて得られたN, N-ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム: メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (27 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.06-1.78 (20H, complex), 1.80-2.02 (2H, complex), 2.29 (1H, dd, J=14.5 and 4.0 Hz), 2.52 (1H, dd, J=14.5 and 10.9 Hz), 2.70-3.12 (2H, complex), 2.94 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.92 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.50 (1H, br. s), 7.92-8.77 (1H, br. m), 9.59 (1H, m)

)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3262 (m), 2926 (s), 1649 (s), 1627 (s)

マスペクトル  $[M]^+ = 412$

高分解能マスペクトル  $[M]^+ = 412.3036$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4$ )

計算値 : 412.3049

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +6.8^\circ$  ( $C=1.0, \text{EtOH}$ )

(実施例 20)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 100 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸 (45 mg) をメチルアミンと縮合させて得られた N - メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (17 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.37-2.09 (6H, complex), 2.32 (1H, dd,  $J=14.2$  and  $4.3$  Hz), 2.43-2.90 (4H, complex), 2.76 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.97 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 3.92 (1H, m), 4.74 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 5.07 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 6.82 (1H, br. d,  $J=4.0$  Hz), 7.05-7.31 (5H, complex), 9.69-10.10 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3440 (m), 3270 (m), 2939 (m), 1640 (s),  
1629 (s)

マスペクトル  $[M+H]^+ = 363$

高分解能マスペクトル  $[M]^+ = 362.1947$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ )

計算値 : 362.1954

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +1.0^\circ$  ( $C=1.0, \text{EtOH}$ )

(実施例 21)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ -

4-フェニルブチル]- (S)-ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例100で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソ-4-フェニルブチル]- (S)-ピペラジン酸(48mg)をジメチルアミンと縮合させて得られたN, N-ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(9mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.37-2.04(6H, complex), 2.32(1H, m), 2.48-2.69(3H, complex), 2.71-3.12(2H, complex), 2.92(3H, s), 3.03(3H, s), 3.97(1H, m), 5.26(1H, br. d, J=12.5 Hz), 5.52(1H, br. d, J=2.6 Hz), 7.08-7.30(5H, complex)

赤外線吸収スペクトル(film, cm<sup>-1</sup>): 3250(m), 2925(m), 1625(s)

マススペクトル[M+Me]<sup>+</sup>=361

高分解能マススペクトル[M]<sup>+</sup>=376.2126(C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 376.2110

比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>=+19.8° (C=0.71, EtOH)

(実施例22)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]- (S)-ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]- (S)-ピペラジン酸(50mg)をジメチルアミンと縮合させて得られたN, N-ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(25mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.85(3H, t, J=6.6 Hz), 1.12-2.0

9 (12H, complex), 2.38 (1H, dd, J=14.2 and 4.0 Hz), 2.53 (1H, dd, J=14.2 and 10.8 Hz), 2.70-3.13 (2H, complex), 2.93 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.92 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.51 (1H, br. s), 9.28-9.92 (1H, br. s) : 3265 (m), 2990 (s), 1635 (s), 1625 (s) 赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 342.2267 計算値 : 342.2267

N<sup>2</sup> - [4-ヒドロキシアミノ-1, 4-ジオキソアチル] - (S) - ピペラジン酸 N, N-ジメチルアミド

(実施例 23)

実施例 1 の方法に従い、参考例 36 で得られた N'-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - (3-ベンジルオキシアミノカルボニルプロピオニル) - (S) - ピペラジン酸 (70mg) をジメチルアミノと縮合させて得られた N, N-ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm x 20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム: メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル: メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (25mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.47-1.79 (2H, complex), 1.82-2.03 (2H, complex), 2.29-2.56 (2H, complex), 2.62-3.18 (4H, complex), 2.94 (3H, s), 3.07 (3H, s), 5.18 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.45 (1H, t, J=4.0 Hz), 9.50-9.89 (1H, br. s) 赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3260 (m), 2942 (m), 1630 (s) 計算値 : 272.1484 高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup>=272.1471 (C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>) 計算値 : 272.1484

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +4.0° (C=1.0, EtOH)

(実施例 24)

N<sup>2</sup> - [4-ヒドロキシアミノ-1, 4-ジオキソアチル] - (S) - ピペラジン酸 N-メチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例36で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-(3-ベンジルオキシアミノカルボニルプロピオニル)-(S)-ピペラジン酸(82mg)をメチルアミンと縮合させて得られたN-メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(24mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.41-1.65(2H, complex), 1.80(1H, m), 2.21(1H, br. d, J=13.1 Hz), 2.37(2H, t, J=7.3 Hz), 2.65-2.88(2H, complex), 2.76(3H, s), 2.90-3.01(2H, complex), 5.03(1H, dd, J=4.0 and 3.0 Hz)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3265(m), 2941(m), 1641(s)

マススペクトル[M]<sup>+</sup>=258

高分解能マススペクトル[M]<sup>+</sup>=258.1332(C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 258.1328

比旋光度[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>=-33.5°(C=1.0, EtOH)

(実施例25)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸ピロリジルアミド

実施例1の方法に従い、参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸(42mg)をピロリジンと縮合させて得られたピロリジルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(15mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.86(3H, t, J=6.6 Hz), 1.01-2.08(16H, m), 2.30(1H, dd, J=13.9 and 4.0 Hz), 2.53(1H, dd, J=13.9 and 10.9 Hz), 2.83(1H, m), 3.03(1H, br. d, J=13.2 Hz), 3.29-3.71(4H, m), 3.91(1H, m), 5.30(1H, m), 5

.32 (1H, br. s), 7.88-8.44 (1H, br. s), 9.28-9.70 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3250 (m), 2940 (s), 1655 (m), 1620 (s), 1625 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 368.2404$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ )

計算値 : 368.2424

(実施例 26)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 N, N - ジエチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 13 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニルー  $\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (42 mg) をジエチルアミンと縮合させて得られたジエチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (19 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.11 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.13-2.08 (15H, complex), 2.29 (1H, dd,  $J=14.5$  and 4.0 Hz), 2.52 (1H, dd,  $J=14.5$  and 11.0 Hz), 2.81 (1H, dd,  $J=13.9$  and 11.9 Hz), 3.04 (1H, br. d,  $J=13.9$  Hz), 3.08-3.47 (3H, complex), 3.53 (1H, m), 3.90 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 5.43 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.97-8.62 (1H, br. s), 9.25-9.69 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3255 (m), 2940 (m), 1620 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 370$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 370.2584$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ )

計算値 : 370.2580

(実施例 27)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 N - エチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 13 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニ

ル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (45 mg) をエチルアミンと縮合させて得られたN-エチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (19 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.86 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.12 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.15-1.95 (11H, complex), 2.05 (1H, m), 2.28 (1H, dd, J=13.9 and 3.3 Hz), 2.51 (1H, dd, J=13.9 and 11.2 Hz), 2.85 (1H, m), 3.02 (1H, br. d, J=12.5 Hz), 3.26 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.72 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.05 (1H, s), 6.74 (1H, br. s), 9.73-10.12 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3255 (m), 2910 (m), 1645 (s), 1605 (s)

マススペクトル [M-NHEt]<sup>+</sup> = 298

高分解能マススペクトル [M-NHEt]<sup>+</sup> = 298.1771 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

計算値 : 298.1767

(実施例 28)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸ピペラジルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 13 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (43 mg) をN-ベンジルピペラジンと縮合して得られたN-ベンジルピペラジンアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (6 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.86 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.12-1.77 (10H, complex), 1.79-2.02 (2H, complex), 2.20-2.63 (7H, complex), 2.80 (1H, m), 3.02 (1H, br. d, J=13.2 Hz), 3.32-3.78 (4H, complex), 3.88 (1H, m), 5.17 (1H, d, J=11.5

Hz), 5.50 (1H, dd, J=5.6 and 2.3 Hz), 9.00-9.44 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3250 (m), 2920 (s), 1630 (s), 1620 (s)

マススペクトル  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+=365$

(実施例 29)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸アミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 13 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニ  
ルー  $\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー1 - オ  
キソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (46 mg) をアンモニアと縮合させて得  
られたアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマト  
グラフィー (20 cm  $\times$  20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1  
展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (10 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.17-1.7  
8 (10H, complex), 1.97 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.15 (1H, dd, J=13.9 and 5.9 Hz), 2.38 (1H, dd, J=13.9 and 9.2 Hz), 2.78.-3.08 (2H, complex), 3.94 (1H, m), 5.13 (1H, br. d, J=5.1 Hz)

赤外線吸収スペクトル (KBr, pellet) : 3267 (m), 2930 (s), 1683 (s), 1628 (s)

マススペクトル  $[\text{M}-\text{NH}_2]^+=298$

高分解能マススペクトル  $[\text{M}-\text{NH}_2]^+=298.1758 (\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4)$

計算値 : 298.1766

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.4^\circ$  (C=0.41, EtOH)

(実施例 30)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸  $\text{N}$ -イソブチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 13 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニ  
ルー  $\text{N}^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー1 - オ  
キソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (42 mg) をイソブチルアミンと縮合さ



せて得られたN-イソブチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム：メタノール=13：1展開, 酢酸エチル：メタノール=10：1溶出）により精製すると目的化合物（18mg）が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.86 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.89 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.04-2.09 (13H, complex), 2.23 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.69-3.08 (3H, complex), 3.16 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.75 (1H, br. d, J=10.6 Hz), 5.09 (1H, br. s), 7.01 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (KBr, pellet) : 3276 (m), 2958 (s), 2931 (s), 1645 (s), 1629 (s)

マスペクトル [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=352

高分解能マスペクトル [M]<sup>+</sup>=370.2583 (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>)

計算値 : 370.2580

(実施例31)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸 t-ブチルエステル

実施例1の方法に従い、参考例69で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニルーN<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸 t-ブチルエステル（32mg）の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー（20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム：メタノール=13：1展開, 酢酸エチル：メタノール=10：1溶出）により精製すると目的化合物（17mg）が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.16-1.70 (12H, complex), 1.48 (9H, s), 1.86 (1H, m), 2.19 (1H, br. d, J=14.4 Hz), 2.32 (1H, dd, J=13.9 and 3.7 Hz), 2.56 (1H, br. dd, J=13.9 and 11.0 Hz), 2.84 (1H, br. t, J=15.0 Hz), 3.01 (1H, br. d, J=14.4 Hz), 3.90 (1H, m), 4.15-4.47 (1H, br. s), 5.20 (1H, d, J=3.9 Hz)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3233 (m), 2931 (s), 1728 (s), 1633 (s)

マニアクトル[M]<sup>+</sup>=385

高分解能マニアクトル[M]<sup>+</sup>=385.2576 (C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 385.2577

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-11.4° (C=1.0, EtOH)

m. p. 61~63°C

(実施例32)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシミノカルボニル)メチル-1-オキソ-

4-メチルペンチル]-(S)-ヒバジノ酸N, N-ジメチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例101で得られたN'-ベンジルオキシカルボ

ニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシミノカルボニル)メチル-1-

オキソ-4-メチルペンチル]-(S)-ヒバジノ酸(49mg)をジメチルア

ミント縮合させて得られたN, N-ジメチルアミド体の保護基を接触還元により

除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚,

クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1

溶出)により精製すると目的化合物(20mg)が得られた。

核磁気共鳴マニアクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.88(3H, d, J=6.6 Hz), 0.92(3H,

d, J=6.6 Hz), 1.20(1H, m), 1.38-1.78(4H, complex), 1.80-2.04(2H, complex), 2.28(

1H, dd, J=13.9 and 4.0 Hz), 2.49(1H, dd, J=13.9 and 11.2 Hz), 2.70-3.17(2H, com

plex, 3.06ppm 及び2.94ppm と overlap), 2.94(3H, s), 3.06(3H, s), 4.04(1H, m), 5

.26(1H, d, J=11.2 Hz), 5.52(1H, br. s), 8.15-8.61(1H, br. s), 9.42-9.74(1H, br. s)

赤外線吸収マニアクトル(film, cm<sup>-1</sup>): 3363(m), 2954(s), 1625(s)

マニアクトル[M+H]<sup>+</sup>=329

高分解能マニアクトル[M+H]<sup>+</sup>=329.2195 (C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 329.2189

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+3.1° (C=1.0, EtOH)

(実施例33)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシミノカルボニル)メチル-1-オキソ-

シル]-(S)-ヒバジノ酸N, N-ジメチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例59で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソデシル]-(S)-ピペラジン酸(49mg)をジメチルアミンと縮合させて得られたジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(25mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87(3H, t, J=6.6 Hz), 1.02-1.78(16H, complex), 1.81-2.04(2H, complex), 2.29(1H, dd, J=14.5 and 4.0 Hz), 2.52(1H, dd, J=14.5 and 10.9 Hz), 2.70-3.11(2H, complex), 2.94(3H, s), 3.06(3H, s), 3.93(1H, m), 5.26(1H, d, J=11.2 Hz), 5.51(1H, br. s), 8.09-8.62(1H, br. s), 9.50-9.72(1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル(film, cm<sup>-1</sup>): 3250(w), 2910(s), 1635(s), 1625(s)

マススペクトル[M]<sup>+</sup>=384

高分解能マススペクトル[M]<sup>+</sup>=384.2738(C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 384.2737

(実施例34)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソデシル]-(S)-ピペラジン酸N-エチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例59で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソデシル]-(S)-ピペラジン酸(46mg)をエチルアミンと縮合させて得られたN-エチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム:メタノール=13:1展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(20mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87(3H, t, J=6.6 Hz), 1.12(3H, t, J=7.3 Hz), 1.13-1.64(15H, complex), 1.66-1.93(2H, complex), 2.04(1H, m), 2.28

(1H, br. dd,  $J=13.4$  and  $2.6$  Hz),  $2.51$  (1H, br. t,  $J=12.5$  Hz),  $2.85$  (1H, m),  $3.02$  (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz),  $3.14$ - $3.40$  (2H, complex),  $3.96$  (1H, m),  $4.71$  (1H, d,  $J=11.9$  Hz),  $5.04$  (1H, br. s),  $6.73$  (1H, br. s),  $9.68$ - $10.11$  (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $3273$  (m),  $2928$  (s),  $1650$  (s),  $1626$  (s)

マススペクトル  $[M+H_2O]^+=366$

高分解能マススペクトル  $[M+H_2O]^+=366.2625$  ( $C_{19}H_{34}N_4O_3$ )

計算値 :  $366.2631$

比旋光度  $[\alpha]_D^{26}=-5.4^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(実施例 35)

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸 N, N - ジエチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 59 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニルー  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸 ( $47$  mg) をジエチルアミンと縮合させて得られた N, N - ジエチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー ( $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ ,  $0.5\text{ mm}$  厚, クロロホルム : メタノール =  $13 : 1$  展開, 酢酸エチル : メタノール =  $10 : 1$  溶出) により精製すると目的化合物 ( $8\text{ mg}$ ) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル ( $270\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :  $0.87$  (3H, t,  $J=6.6$  Hz),  $1.12$  (3H, t,  $J=6.6$  Hz),  $1.12$ - $2.05$  (21H, complex),  $2.31$  (1H, dd,  $J=13.9$  and  $3.6$  Hz),  $2.54$  (1H, dd,  $J=13.9$  and  $10.6$  Hz),  $2.79$  (1H, m),  $3.22$ - $3.44$  (2H, complex),  $3.04$  (1H, br. d,  $J=13.9$  Hz),  $3.16$  (1H, dq,  $J=13.9$  and  $6.9$  Hz),  $3.55$  (1H, dq,  $J=14.5$  and  $7.3$  Hz),  $3.87$  (1H, m),  $5.32$  (1H, d,  $J=11.9$  Hz),  $5.43$  (1H, d,  $J=4.6$  Hz),  $7.40$ - $8.03$  (1H, br. s),  $9.10$ - $9.43$  (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) :  $3254$  (s),  $2856$  (s),  $1622$  (s)

マススペクトル  $[M]^+=412$

高分解能マススペクトル  $[M]^+=412.3034$  ( $C_{21}H_{40}N_4O_4$ )

計算値 :  $412.3050$

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -11.8^\circ$  ( $C=0.39$ , EtOH)

(実施例36)

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソ - 4 - メチルペンチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例101で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソ - 4 - メチルペンチル] - (S) - ピペラジン酸 (33mg) をメチルアミンと縮合させて得られた N - メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm × 20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム : メタノール = 13 : 1 展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (11mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J=5.9$  Hz), 1.22 (1H, m), 1.36-1.97 (5H, complex), 2.05 (1H, m), 2.28 (1H, dd,  $J=13.2$  and 2.6 Hz), 2.49 (1H, dd,  $J=13.2$  and 7.9 Hz), 2.77-3.11 (2H, complex), 2.78 (3H, d,  $J=4.0$  Hz), 3.96 (1H, br. d,  $J=5.3$  Hz), 4.71 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 5.06 (1H, br. d,  $J=1.3$  Hz), 6.85 (1H, br. s), 9.58-10.20 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film) : 3270 (m), 2960 (m), 1650 (S), 1625 (s)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 315$

高分解能マススペクトル  $[M+H] = 315.2019$  ( $C_{14}H_{27}N_4O_4$ )

計算値 : 315.2032

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -10.6^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(実施例37)

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソヘプチル] - (R) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例30で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソヘプチル] - (R) - ピペラジン酸 (59mg) をメチルアミンと縮合させて得られた N - メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取

薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム:メタノール=13:1 展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1 溶出) により精製すると目的化合物 (19mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.01-1.80 (11H, complex), 2.28 (1H, br. d, J=12.5 Hz), 2.33-2.90 (3H, complex), 2.77 (3H, br. s), 3.05 (1H, br. d, J=12.5 Hz), 3.99 (1H, m), 4.20 (1H, br. d, J=11.2 Hz), 5.11 (1H, br. s), 7.64 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3255 (m), 2929 (s), 1637 (s)

マスペクトル [M]<sup>+</sup>=328

高分解能マスペクトル [M]<sup>+</sup>=328.2108 (C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値 : 328.2110

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+70.9° (C=1.0, EtOH)

(実施例 38)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソヘブチル] - (R) - ピペラジン酸 N, N - ジメチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 30 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニルー N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチルー 1 - オキソヘブチル] - (R) - ピペラジン酸 (42mg) をジメチルアミンと縮合させて得られた N, N - ジメチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム:メタノール=13:1 展開, 酢酸エチル:メタノール=10:1 溶出) により精製すると目的化合物 (18mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.14-1.75 (10H, complex), 1.81-2.05 (2H, complex), 2.28 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.70 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.11 (1H, m, 3.09ppmv と overlap), 4.10 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J=11.2 and 1.3 Hz), 5.43 (1H, dd, J=5.3 and 3.3 Hz), 7.53-7.82 (1H, br. s), 8.68-8.92 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3261 (s), 2929 (s), 1622 (s)

マスペクトル[M]<sup>+</sup>=342

高分解能マスペクトル[M]<sup>+</sup>=342.2250 (C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 342.2267

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>=+25.6° (C=1.0, EtOH)

(実施例39)

N<sup>2</sup> - [2 - (S) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例1の方法に従い、参考例106で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボ  
ニル - N<sup>2</sup> - [2 - (S) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 -  
オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (41mg) をメチルアミンと縮合させ  
て得られたN - メチルアミド体の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分  
取薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム: メタノ  
ール=13:1 展開, 酢酸エチル: メタノール=10:1 溶出) により精製する  
と目的化合物 (8mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.03-2.0  
5 (11H, complex), 2.18-2.91 (4H, complex), 2.81 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.06 (1H, d, J=13.  
2 Hz), 3.79-4.12 (2H, complex), 5.12 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=4.0 Hz), 9.02  
-9.53 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>) : 3250 (m), 2930 (s), 1635 (s)

マスペクトル[M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=310

高分解能マスペクトル[M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=310.2006 (C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>)

計算値: 310.2005

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>=-70.2° (C=0.28, EtOH)

(実施例40)

N<sup>2</sup> - [2 - (S) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソベ  
ンチル] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル

実施例1の方法に従い、参考例105で得られたN<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボ  
ニル - N<sup>2</sup> - [2 - (S) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 -

オキソペンチル] - (S) - エピラジノ酸ト-チルエチル (40mg) の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20cm×20cm, 0.5mm 厚, クロロホルム: メタノール=13:1 展開, 酢酸エチル: メタノール=10:1 溶出) により精製すると目的化合物 (16mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.17-1.9 (1H, complex), 1.48 (9H, s), 2.05-2.50 (3H, complex), 2.72 (1H, dq, J=2.3 and 12.9 Hz), 3.08 (1H, dd, J=13.7 and 1.9 Hz), 4.00 (1H, m), 4.16 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.19 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.78-9.33 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>): 3245 (m), 2940 (s), 1725 (s), 1650 (s), 1630 (s)

(s)

マヌアクトル [M]<sup>+</sup>=371高分解能マヌアクトル [M]<sup>+</sup>=371.2408 (C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)

計算値: 371.2421

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -30.2° (C=0.48, EtOH)



## (参考例1)

N-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシン(N-メチル-N-メトキシ)アミド

0℃に冷却したN-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシン(15g)の塩化メチレン(200ml)溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(5.8g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC, 11.7g)、ジイソプロピルエチルアミン(10ml)、4-ジメチルアミノピリジン(70ml)を順次加え、0℃で2.3時間攪拌した。結晶を濾去した後、反応混合物を塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:2で溶出)で精製し、目的化合物16.9gを無色結晶性物質として得た。メタノール-水より再結晶すると融点64-66℃の無色結晶となった。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.12 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.73 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.67 (1H, br, t, J=8.1 Hz), 5.06 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.13 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.35 (1H, br. d, J=9.8 Hz), 7.23-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3306 (m), 1719 (s), 1654 (s)

高分解能マススペクトル[M+H]<sup>+</sup>=309.1804 (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 309.1813

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -4.68° (C=2.01, CHCl<sub>3</sub>)

## (参考例2)

(4S, 5S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-3-オキソヘプタン

窒素雰囲気下、-15℃に冷却したN-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシル(N-メチル-N-メトキシ)アミン(1.71g)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液にエチルマグネシウムブロマイド(0.99 Mテトラヒドロフラン溶液)(16ml)を滴下し、0.6時間攪拌した。室温に昇温し、更に0.6時間

攪拌の後、反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄の後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4：1及び2：1）で精製し、目的化合物861mg（56.2%）を得た。又、出発物質N-ベンジルオキシカルボニル-L-イソロイシル（N-メチル-N-メトキシ）アミン（508mg）を回収した。目的化合物はメタノール-水より再結晶し融点57-58℃の無色結晶となった。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.08 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.27 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.52 (1H, dd,  $J=7.3$  and 3.9 Hz), 4.36 (1H, dd,  $J=8.5$  and 4.6 Hz), 5.09 (2H, s), 5.36 (1H, br. d,  $J=8.3$  Hz), 7.24-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3270 (w), 1710 (s)

高分解能マススペクトル  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278.1750$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ )

計算値 : 278.1756

(参考例3)

4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソヘプチル)-2-オキサゾリジノン

4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (5.04g) を窒素雰囲気下テトラヒドロフラン (125ml) に溶解させ、-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム (1.65Mヘキサン溶液) (25ml) を滴下し、10分間攪拌した。ついでヘプタノイルクロライド (6.4 ml) を加え、-78℃で1.5時間攪拌した。反応液を5%塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で洗浄の後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1）により精製し、目的化合物 (9.69g) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82-0.97 (3H, t, 0.87ppm and 0.92ppm と overlapped), 0.87 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.22-1.45 (6H, complex), 1.58-1.75 (2H, complex), 2.38 (1H, d, hep,  $J=3.4$  and 6.8 Hz), 2.77-3.

06 (2H, complex), 4.19 (1H, dd,  $J=8.3$  and  $3.4$  Hz), 4.26 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 4.43 (1H, dt,  $J=8.3$  and  $3.4$  Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1784 (s), 1703 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 241.1675$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ )

計算値: 241.1677

(参考例 4)

4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)-テートキシカルボニルメチル-1-オキソヘブチル)-2-オキサゾリジノン

窒素雰囲気下、 $-15^\circ\text{C}$ に冷却した4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソヘブチル)-2-オキサゾリジノン (519 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にリチウムジイソプロピルアミド (0.58 M テトラヒドロフラン溶液) (39 ml) を加え、 $-78^\circ\text{C}$ で10分間攪拌した。次いで、プロモ酢酸テートチル (1.7 ml) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加え、5.5 時間攪拌を続けながら、 $-55^\circ\text{C}$ 迄徐々に昇温した。反応液を5%塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄の後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 で溶出) で精製することにより目的化合物 697 mg (91.2%) を得た。メタノール-水より再結晶し、融点  $51-53^\circ\text{C}$ 。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.86 (3H, t,  $J=6.4$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.14-1.51 (7H, complex), 1.41 (9H, s), 1.62 (1H, m), 2.38 (1H, d, hep,  $J=3.4$  and  $6.3$  Hz), 2.43 (1H, dd,  $J=16.6$  and  $4.9$  Hz), 2.74 (1H, dd,  $J=16.6$  and  $10.3$  Hz), 4.15 (1H, m), 4.20 (1H, dd,  $J=7.9$  and  $3.4$  Hz), 4.25 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 4.43 (1H, dt,  $J=7.9$  and  $3.4$  Hz)

赤外線吸収スペクトル (KBr pellet,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1763 (s), 1730 (s), 1702 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 356.2449$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ )

計算値: 356.2437

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +50.8^\circ$  ( $C=1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 5)

2-(R)-(7-ブトキシカルボニルメチル)-ヘプタン酸

参考例4で得られた4-(S)-イソプロピル-3-[2-(R)-(7-ブトキシカルボニルメチル)-1-オキソヘプチル]-2-オキサゾリジノン(691mg)をテトラヒドロフラン-水(3:1, 40ml)の混合溶媒に溶解し、0℃に冷却した。次いで水酸化リチウム水和物(165mg)、31%過酸化水素水溶液(1ml)を順次加え、0℃で1.5時間攪拌した。1.5N亜硫酸ナトリウム水溶液(7.3ml)を加え数分間攪拌の後、1N水酸化ナトリウム水溶液中へ注ぎ、塩化メチレンで洗浄した。水層を1N塩酸でpH1~2とした後、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1で溶出)で精製することにより目的化合物452mg(95.1%)を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.88(3H, t, J=7.4 Hz), 1.21-1.41(6H, complex), 1.43(9H, s), 1.52(1H, m), 1.65(1H, m), 2.38(1H, dd, J=16.5 and 5.3 Hz), 2.62(1H, dd, J=16.5 and 9.2 Hz), 2.80(1H, m)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 1734(s), 1709(s)

高分解能マススペクトル[M+H]<sup>+</sup>=245.1752(C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 245.1752

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +14.5° (C=1.97, EtOH)

(参考例6)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルオクタン酸7-ブチルエステル

参考例5で得られた2-(R)-(7-ブトキシカルボニルメチル)-ヘプタン酸(440mg)のジメチルホルムアミド(DMF, 18ml)溶液に炭酸水素ナトリウム(305mg)、ベンジルブロマイド(1.0ml)を順次加え、室温下一夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄の後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製することにより、目的物476mgを無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.85(3H, t, J=6.6 Hz), 1.17-1.32

(6H, complex), 1.41 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.61 (1H, m), 2.36 (1H, dd, J=16.5 and 5.3 Hz), 2.65 (1H, dd, J=16.5 and 9.2 Hz), 2.83 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.18 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.24-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1731 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 335.2230$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_4$ )

計算値: 335.2223

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +0.22^\circ$  (C=7.9,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例7)

### 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルオクタン酸

参考例6で得られた3-(R)-ベンジルオキシカルボニルオクタン酸tert-ブチルエステル (983 mg) に4M-塩酸-ジオキサン溶液 (15 ml) を加え、一夜攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1 で溶出) で精製することにより、目的化合物838 mgを無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.85 (3H, t, J=6.6Hz), 1.10-1.38 (6H, complex), 1.42-1.77 (2H, complex), 2.48 (1H, dd, J=16.5 and 4.6Hz), 2.78 (1H, dd, J=16.5 and 9.2 Hz), 2.88 (1H, m), 5.14 (2H, s), 7.23-7.48 (5H, complex), 7.60-9.50 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1735 (s), 1712 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 278.1527$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ )

計算値: 278.1518

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +2.4^\circ$  (C=0.99, EtOH)

(参考例8)

### 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルオクタン酸2,2,2-トリクロロエチルエステル

窒素雰囲気下、参考例7で得られた3-(R)-ベンジルオキシカルボニルオクタン酸 (671 mg) のベンゼン (10 ml) 溶液に蔞酸クロライド (2 ml) を加

え、60℃で2時間攪拌した。反応液にベンゼンを加え、減圧留去し未反応の蓚酸クロライドを除いた後、残留物を窒素雰囲気下テトラヒドロフラン(13ml)に溶解し、-15℃に冷却した後トリクロロエタノール(1.7ml)、ピリジン(0.23ml)を順次加えた。-15℃で3.3時間攪拌した後、反応液を0.5N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=15:1で溶出)により精製し、目的化合物(793mg)を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.85 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.12-1.39 (6H, complex), 1.47-1.79 (2H, complex), 2.60 (1H, dd, J=15.5 and 3.3 Hz), 2.89 (1H, dd, J=15.5 and 9.2 Hz), 4.64 (1H, d, J=11.9 Hz), 4.72 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.10 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.18 (1H, d, J=11.9 Hz), 7.23-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 1757 (s), 1736 (s)

高分解能マススペクトル[M+H]<sup>+</sup>=409.0734 (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>)

計算値: 409.0740

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -1.0° (C=6.0, CHCl<sub>3</sub>)

(参考例9)

2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルヘプタン

酸

参考例8で得られた3-(R)-ベンジルオキシカルボニルオクタン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル(924mg)のメタノール(8ml)溶液に10%パラジウム炭素(52mg)を加え、水素雰囲気下2時間攪拌し接触還元した。反応終了後セライト濾過により触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し目的化合物(678mg)を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.89 (3H, t, J=6.5 Hz), 1.18-1.47 (6H, complex), 1.47-1.82 (2H, complex), 2.61 (1H, dd, J=15.2 and 2.9 Hz), 2.88 (1H, dd, J=15.2 and 9.3 Hz), 2.94 (1H, m), 4.72 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.79 (1H, d, J=12.0

Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1758 (s), 1709 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 319.0261$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_3$ )

計算値: 319.0271

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +11.1^\circ$  ( $C=3.96$ , EtOH)

(参考例 10)

$N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [1-オキソ-2-(R) - (2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチルヘブチル] - (S) -ピペラジン酸  $\alpha$ -ブチルエステル

窒素雰囲気下参考例9で得られた2-(R) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチルヘブタン酸 (573mg) のベンゼン (10ml) 溶液に蓚酸クロライド (0.6ml) を加え、50℃で2時間攪拌した後、反応液に無水ベンゼンを加え減圧濃縮し、過剰の蓚酸クロライドを除去した。減圧濃縮により得られた残留物 (酸クロライド) をテトラヒドロフラン (4ml) に溶解した。窒素雰囲気下-15℃に冷却した (S) - $N^1$  -ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸  $\alpha$ -ブチルエステル (584mg) とN-エチルモルホリン (0.37ml) のテトラヒドロフラン (7ml) 溶液に、先に調製した酸クロライド溶液を滴下した後、一夜攪拌を続け徐々に室温迄昇温した。反応液を0.2 N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1) により精製し目的化合物 (1004mg) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.80 (3H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 0.85-2.12 (12H, complex), 1.43 (9H, s), 2.61 (1H, dd,  $J=17.2$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 2.94 (1H, dd,  $J=17.2$  and  $10.0\text{Hz}$ ), 3.13 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.28 (1H, br. d,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 4.61 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 4.77 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 5.21 (1H, d,  $J=11.9\text{Hz}$ ), 5.27 (1H, dd,  $J=4.6$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 7.22-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1739 (s), 1676 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 620.1799 (C_{28}H_{39}N_2O_7Cl_3)$

計算値: 620.1822

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -7.5^\circ (C=2.04, CHCl_3)$

(参考例 11)

$N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R) -カルボキシメチル-  
1 -オキソヘブチル] - (S) -ピペラジン酸 $\epsilon$ -ブチルエステル

参考例 10 で得られた  $N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [1 -オキソ-  
2 - (R) - (2, 2, 2 -トリクロロエトキシカルボニル) メチルヘブチル  
] - (S) -ピペラジン酸 $\epsilon$ -ブチルエステル (920 mg) のテトラヒドロフラ  
ン溶液に 1 N -酢酸アンモニウム水溶液 (2.5 ml)、亜鉛 (1.93 g) を加え、室  
温下 4 時間激しく攪拌した。反応終了後亜鉛を濾去し、反応液を 5% 硫酸水素カ  
リウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後  
、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 20 : 1) により精  
製し、目的化合物 (632 mg) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.80 (3H, t,  $J=6.3$  Hz), 0.85-2.12  
(12H, complex), 1.43 (9H, s), 2.48 (1H, dd,  $J=17.2$  and 4.0 Hz), 2.82 (1H, dd,  $J=17.2$   
and 11.1 Hz), 3.09 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.12 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.21  
(1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.27 (1H, dd,  $J=4.6$  and 4.0 Hz), 7.19-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 1737 (s), 1714 (s), 1675 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 491.2724 (C_{26}H_{39}N_2O_7)$

計算値: 491.2756

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -23.1^\circ (C=1.03, EtOH)$

(参考例 12)

$N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R) -ベンジルオキシアミ  
ノカルボニル) メチル-1 -オキソヘブチル] - (S) -ピペラジン酸 $\epsilon$ -ブチ  
ルエステル

参考例 11 で得られた  $N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R)



ーカルボキシメチルー1ーオキソヘブチル]ー(S)ーピペラジン酸 $\epsilon$ ーブチルエステル(598mg)を混合溶媒(テトラヒドロフラン:DMF=3:1,20ml)に溶解し、 $-15^{\circ}\text{C}$ に冷却した。Oーベンジルヒドロキシルアミン(202mg)、ジエチルシアノフォスフォネート(DEPC,0.28ml)、トリエチルアミン(0.34ml)を順次加え、2.1時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=60:1で溶出)により精製し、目的化合物(452mg)を得た。又、出発原料(ピペラジン酸エステル,164mg)を回収した。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.79 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.82-2.10 (12H, complex), 1.42 (9H, s), 2.10-2.46 (2H, complex), 3.19 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.24 (1H, br. d,  $J=11.7$  Hz), 4.82 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.26 (1H, t,  $J=3.9$  Hz), 7.20-7.48 (10H, complex), 7.99 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル(liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3426 (m), 1734 (s), 1674 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+=596.3328$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$ )

計算値: 596.3335

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -30.7^{\circ}$  ( $C=1.03, \text{CHCl}_3$ )

(参考例13)

$\text{N}^1$ ーベンジルオキシカルボニルー $\text{N}^2$ ー[2ー(R)ーベンジルオキシアミノカルボニル)メチルー1ーオキソヘブチル]ー(S)ーピペラジン酸

参考例12で得られた $\text{N}^1$ ーベンジルオキシカルボニルー $\text{N}^2$ ー[2ー(R)ーベンジルオキシアミノカルボニル)メチルー1ーオキソヘブチル]ー(S)ーピペラジン酸 $\epsilon$ ーブチルエステル(421mg)の塩化メチレン溶液にトリフルオロ酢酸(1.5ml)を加え、室温で2.6時間攪拌した。反応終了後トルエンを加え減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1で溶出)により精製し、目的化合物(351mg)を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.50-3.40 (17H, complex), 4.11 (1H, m), 4.81 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.99-5.38 (3H, complex), 7.05-7.55 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3224 (m), 1719 (s), 1672 (s)

(参考例 14)

N-ベンジルオキシカルボニル- (L) -バリン (N-メチル-N-メトキシ)  
アミド

参考例 1 に述べた方法に従い N-ベンジルオキシカルボニル- (L) -バリン (2.11 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (2.21 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.01 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.63 (1H, dd,  $J=9.2$  and 7.3 Hz), 5.06 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.42 (1H, br. d,  $J=9.2$  Hz), 7.24-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310 (m), 2975 (m), 1720 (s), 1655 (s)

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +4.4^\circ$  ( $C=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 15)

4- (S) -ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-3-オキソヘキ  
サン

参考例 2 に述べた方法に従い、N-ベンジルオキシカルボニル- (L) -バリン- (N-メチル-N-メトキシ) アミド (2.21 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (0.882 g) を得た。ヘキサンより再結晶し融点  $49-50^\circ\text{C}$ 。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.77 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.18 (1H, m), 2.50 (2H, m), 4.36 (1H, dd,  $J=8.6$  and 4.0 Hz), 5.06 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.53 (1H, br. d,  $J=8.6$  Hz), 7.23-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3342 (m), 2967 (m), 1712 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 264.1609$  ( $C_{15}H_{22}NO_3$ )

計算値: 264.1600

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +74.9^\circ$  ( $C=0.99, CHCl_3$ )

(参考例 16)

$N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 (4S) - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサン - 4 - イルアミド

参考例 15 で得られた 4 - (S) - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - 3 - オキソヘキサン (61 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2.0 ml) に 10% パラジウム炭素 (6 mg) を加え水素雰囲気下 40 分間攪拌し接触還元した。

触媒を濾去後反応液を減圧濃縮すると4-(S)-アミノ-5-メチル-3-オキソヘキサンの粗生成物が得られた。

0℃に冷却した参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸(46mg)のテトラヒドロフラン:ジメチルホルムアミド(5:3)混合溶液(6.4ml)に窒素雰囲気下、DEPC(0.06ml)、先に得られた4-(S)-アミノ-5-メチル-3-オキソヘキサンの粗生成物のテトラヒドロフラン溶液(4.0ml)溶液を加え、4.7時間攪拌した。反応終了後反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20×20cm, 2mm厚, クロロホルム:メタノール=10:1で展開)を用いて精製し目的化合物(75mg)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.66-0.93(9H-complex), 1.03(3H, t, J=7.4 Hz), 1.08-2.60(17H, complex), 3.13(1H, m), 3.73(1H, m), 4.12(1H, m), 4.40(1H, br. dd, J=7.8 and 5.6 Hz), 4.82(1H, d, J=12.6 Hz), 4.89(1H, d, J=12.6 Hz), 4.95(1H, m), 5.18(1H, d, J=12.3 Hz), 5.25(1H, d, J=12.3 Hz), 7.24-7.38(10H, complex), 7.95-8.22(2H, complex)

(参考例17)

N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸(4S, 5S)-5-メチル-3-オキソヘブタン-4-イルアミド

参考例16の方法に従い、出発原料として参考例2で得られた(4S, 5S)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-3-オキソヘブタン(83mg)と参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸(115mg)を用いて同様の反応処理により目的化合物(85mg)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.66-2.12(23H, complex), 1.02(3

H, t, J=7.3 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.28 (1H, m), 2.46 (2H, br. q, J=7.3 Hz), 3.12 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.21 (1H, t, J=7.0 Hz), 4.82 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.87 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.92 (1H, m), 5.17 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.25 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.24-7.48 (10H, complex), 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3303 (m), 1714 (m), 1667 (s), 1626 (s), 1530 (m)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 665.3897$  ( $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$ )

計算値: 665.3913

(参考例 18)

N-ベンジルオキシカルボニル-(D)-イソロイシン(N-メチル-N-メトキシ)アミド

参考例 1 における出発原料に N-ベンジルオキシカルボニル-D-イソロイシン (1.65 g) を用い、同様の反応処理により目的化合物 (1.56 g) の無色結晶を得た。メタノール-水より再結晶し融点 64-66°C。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.12 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.73 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.67 (1H, dd, J=9.8 and 8.1 Hz), 5.06 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.13 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.35 (1H, br. d, J=9.8 Hz), 7.23-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306 (m), 2965 (m), 1719 (s), 1654 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 309.1804$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ )

計算値: 309.1813

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.54^\circ$  (C=2.05,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 19)

(4R, 5R)-4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-3-オキソヘプタン

参考例 2 における出発原料に N-ベンジルオキシカルボニル-(D)-イソロイシン(N-メチル-N-メトキシ)アミド (1.53 g) を用い、同様の反応処理により目的化合物 (0.675 g) を得た。メタノール-水より再結晶し融点 57-

58℃。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.04 (1H, m), 1.08 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.27 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.52 (2H, m), 4.36 (1H, dd,  $J=8.3$  and 4.6 Hz), 5.09 (2H, s), 5.36 (1H, br. d,  $J=8.3$  Hz), 7.24-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (w), 2966 (M), 1710 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 278.1750$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ )

計算値: 278.1756

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -72.2^\circ$  ( $C=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 20)

$N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 (4R, 5R) - 5 - メチル - 3 - オキソヘプタン - 4 - イルアミド

参考例 16 の方法に従い出発原料として参考例 19 で得られた (4R, 5R) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - 3 - オキソヘプタン (82mg) と参考例 13 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 (95mg) を用いて同様の反応処理により目的化合物 (42mg) を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (参考例 109) に使用した。

(参考例 21)

$N$  - ベンジルオキシカルボニル - (L) - ロイシン (N - メチル - N - メトキシ) アミド

参考例 1 における出発原料に  $N$  - ベンジルオキシカルボニル - L - ロイシン (2.45g) を用い、同様の反応処理により目的化合物 (2.61g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.93 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.47 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.72 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.79 (1H, m), 5.06 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.37 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.23-7.

41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306 (m), 2958 (m), 1720 (s), 1660 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 308.1742$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ )

計算値: 308.1736

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -8.4^\circ$  ( $C=1.01, \text{CHCl}_3$ )

(参考例 22)

4-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-3-オキソヘプタン

参考例 2 における出発原料に N-ベンジルオキシカルボニル-(L)-ロイシン (N-メチル-N-メトキシ) アミド (2.49 g) を用い、同様の反応処理により目的化合物 (1.36 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.08 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.37 (1H, ddd,  $J=14.3, 9.5$  and  $5.0$  Hz), 1.55 (1H, ddd,  $J=14.3, 9.2$  and  $4.1$  Hz), 1.71 (1H, m), 2.54 (2H, m), 4.42 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.37 (1H, br. d,  $J=7.3$  Hz), 7.24-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3337 (m), 2959 (m), 1713 (s)

高分解能マススペクトル  $[M-\text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}]^+ = 220.1358$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ )

計算値: 220.1338

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +32.9^\circ$  ( $C=0.99, \text{CHCl}_3$ )

(参考例 23)

N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジン酸 (4S)  
) - 6-メチル-3-オキソヘプタン-4-イルアミド

参考例 16 の方法に従い出発原料として参考例 22 で得られた 4-(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-3-オキソヘプタン (57 mg) と参考例 13 で得られた N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジン酸 (42 mg) とを用い同様の反応処理により目的化合物 (25 mg) を

得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程（実施例2）に使用した。

（参考例24）

2-(S)-[N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸N-メチル-N-メトキシアミド

参考例16における出発原料として参考例14で得られたN-ベンジルオキシカルボニル-(L)-バリン(N-メチル-N-メトキシ)アミド(96mg)と参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジン酸(48mg)を用い、同様の反応処理により目的化合物(40mg)を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程（実施例3）に使用した。

（参考例25）

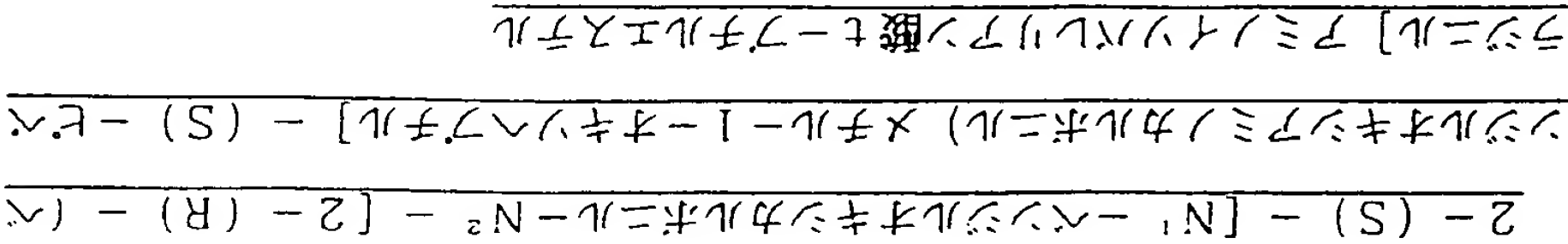
2-(S)-[N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジニル]アミノイソバレリアン酸メチルエステル

0℃に冷却した参考例13で得られたN<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジン酸(41mg)のテトラヒドロフラン：ジメチルホルムアミド(3：1)混合溶液(3.6ml)に窒素雰囲気下L-バリンメチルエステル塩酸塩(39mg)、トリエチルアミン(0.025ml)、DEPC(0.04ml)を順次加え徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応終了後反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚, クロロホルム：メタノール=15：1で展開)を用いて分取し目的化合物(49mg)を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程（実施例4）に使用



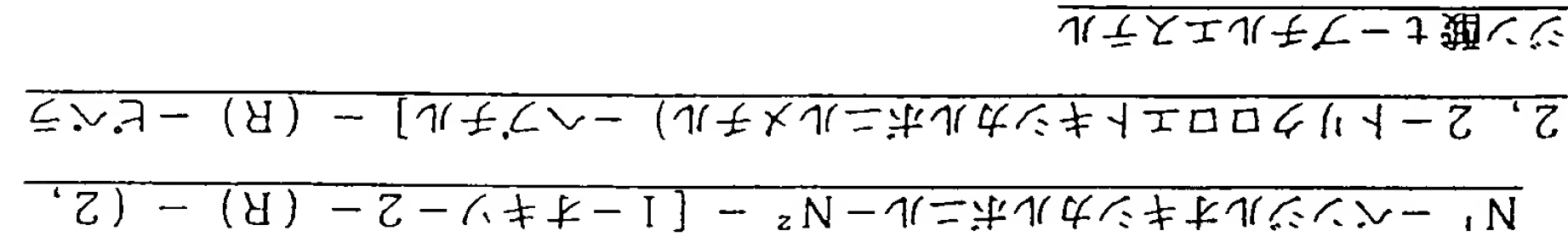
した。

(参考例 26)



参考例 25の方法に従いバリント-ヘプチルエステル塩酸塩 (45 mg) と参考例 13で得られたN'-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-ベンジルオキシアミノカルボニル]メチル-1-オキソヘプチル]-(S)-ピペラジン酸 (37 mg) を出発原料として用い、同様の反応処理により目的化合物 (42 mg) を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (実施例 5) に使用した。

(参考例 27)



参考例 10の方法に従い2-(R)- (2, 2, 2-トリクロエトキシカルボニルメチル) ヘプタノ酸 (246 mg) と (R)-N'-ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸ト-ヘプチルエステル (246 mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (267 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.85 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.97-2.14 (12H, complex), 1.43 (3H, s), 2.50 (1H, dd, J=17.5 and 4.9 Hz), 2.95 (1H, dd, J=17.5 and 9.9 Hz), 2.97 (1H, m), 3.28 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.58 (1H, d, J=12.5 Hz), 4.85 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.10 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.21 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.29 (1H, br. d, J=4.3 Hz), 7.22-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2931 (m), 1735 (s), 1677 (s)

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup>=620.1833 (C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>35</sup>Cl<sub>1</sub>)

計算値: 620.1823

(参考例 28)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) -カルボキシメチル-  
1-オキソヘブチル] - (R) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル

参考例11の方法に従い参考例27で得られたN<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [1-オキソ-2 - (R) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルメチル) -ヘブチル] - (R) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル (694mg) のトリクロロエチル基の除去反応、処理により目的化合物 (533mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.84 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.94-2.17 (12H, complex), 1.42 (9H, s), 2.37 (1H, m), 2.80-3.09 (2H, complex), 3.18 (1H, m), 4.39 (1H, m), 5.00-5.36 (3H, complex), 7.18-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3190 (w), 2932 (s), 1735 (s), 1679 (s)

高分解能マススペクトル [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=473.2672 (C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)

計算値 : 473.2652

(参考例29)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソヘブチル] - (R) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル

参考例12の方法に従い参考例28で得られたN<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) -カルボキシメチル-1-オキソヘブチル] - (R) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル (517mg) とO-ベンジルヒドロキシルアミン (203mg) を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物 (421mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.93-2.38 (14H, complex), 1.42 (9H, s), 2.81-3.32 (2H, complex), 4.32 (1H, m), 4.75-4.95 (2H, complex), 5.10 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.20 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.27 (1H, m), 7.22-7.46 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3252 (m), 2931 (s), 1735 (s), 1675 (s)

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup>=596.3327 (C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>)

計算値 : 596.3335

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +37.1^\circ$  (C=1.00, EtOH)

(参考例30)

$N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [ 2 - (R) - (ベンジルオキシア  
ミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル ] - (R) - ピペラジン酸

参考例13の方法に従い参考例29で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [ 2 - (R) - (2 - ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル ] - (R) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (56mg) の  $\alpha$

ーブチル基の除去反応、処理により目的化合物 (43 mg) を得た。

核磁気共鳴入ベクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.83 (3H, t, J=5.8 Hz), 0.97-2.20 (15H, complex), 3.14 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.70-4.95 (2H, br. s), 5.02-5.33 (3H, comp lex), 7.18-7.48 (10H, complex)

赤外線吸収入ベクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3230 (w), 2940 (m), 1720 (s), 1655 (s)

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +21.4° (C=1.0, EtOH)

(参考例 31)

N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-ベンジルオキシ  
ミノカルボニル]メチル-1-オキソヘプタール (4S

, 5S)-5-メチル-3-オキソヘプタール-4-イルアミド

参考例 16 の方法に従い参考例 2 で得られた (4S, 5S)-4-ベンジルオ  
キシカルボニルアミノ-5-メチル-3-オキソヘプタール (61 mg) と参考例 3  
0 で得られた N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-ベンジ  
ルオキシアミノカルボニル]メチル-1-オキソヘプタール (R)-エペラジ  
ン酸 (74 mg) を出発原料として用い同様の反応処理により目的化合物 (67 mg  
) を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (参考  
例 110) に使用した。

(参考例 32)

N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-ベンジルオキシ  
ミノカルボニル]メチル-1-オキソヘプタール (R)-エペラジン酸 (4R

, 5R)-5-メチル-3-オキソヘプタール-4-イルアミド

参考例 16 の方法に従い参考例 19 で得られた (4R, 5R)-4-ベンジル  
オキシカルボニルアミノ-5-メチル-3-オキソヘプタール (55 mg) と参考例  
30 で得られた N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-ベン  
ジルオキシアミノカルボニル]メチル-1-オキソヘプタール (R)-エペラ  
ジン酸 (72 mg) より同様の反応処理により目的化合物 (54 mg) を得た。少量  
の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (参考例 111) に使  
用した。

(参考例 33)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [3 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) - プロピオニル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル

参考例 10 の方法に従いコハク酸モノ - 2, 2, 2 - トリクロロエチルエステル (0.253 g) と (S) - N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (0.323 g) を出発原料として用い同様の反応処理により目的化合物 (0.582 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.41 (9H, s), 1.48-2.13 (4H, complex), 2.38-3.21 (5H, complex), 4.66 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.79 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.92-5.42 (3H, complex), 7.25-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2977 (m), 1731 (s), 1683 (s)

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup> = 550.1028 (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>)

計算値: 550.1040

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D<sup>26</sup></sub> = -21.1° (C=1.01, CHCl<sub>3</sub>)

(参考例 34)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - (3 - カルボキシプロピオニル) - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル

参考例 11 の方法に従い参考例 33 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [3 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) - プロピオニル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (0.543 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (0.381 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.41 (9H, s), 1.55 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.88-2.11 (2H, complex), 2.33-2.89 (5H, complex), 3.01 (1H, m), 4.91-5.44 (3H, complex), 7.22-7.45 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3195 (m), 2978 (m), 1730 (s), 1683 (s)

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 421.2019 (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)

計算値: 421.1975

(参考例35)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - (3-ベンジルオキシアミノカルボ  
ニルプロピオニル) - (S) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル

参考例12の方法に従い、参考例34で得られたN<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボ  
ニル-N<sup>2</sup> - (3-カルボキシプロピオニル) - (S) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチ  
ルエステル (350mg) とO-ベンジルヒドロキシルアミン (161mg) を出発  
原料として同様の反応処理により目的化合物 (458mg) を得た。このものは少  
量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (実施例7及び参考  
例36) に使用した。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.42 (9H, s), 1.50-2.12 (4H, compl  
ex), 2.48 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.09 (2H, m), 4.87 (2H, s), 4.96-5.41 (3H, complex), 7.  
21-7.47 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3240 (m), 2990 (m), 1725 (s), 1675 (s)

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup>=526.2546 (C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>)

計算値: 526.2552

(参考例36)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - (3-ベンジルオキシアミノカルボ  
ニルプロピオニル) - (S) -ピペラジン酸

参考例13の方法に従い、参考例34で得られたN<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボ  
ニル-N<sup>2</sup> - (3-カルボキシプロピオニル) - (S) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチ  
ルエステル (369mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (2  
99mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.60 (1H, m), 1.69-2.60 (6H, compl  
ex), 2.68-2.98 (2H, complex), 3.31 (1H, m), 4.87 (2H, br. s), 3.10-3.32 (3H, complex)  
7.18-7.47 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3250 (m), 1720 (s), 1670 (s)

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -12.8° (C=2.01, EtOH)

(参考例37)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - (3 - ベンジルオキシアミノカルボ  
ニルプロピオニル) - (S) - ピペラジン酸 (4 S, 5 S) - 5 - メチル - 3 -  
オキソヘプタン - 4 - イルアミド

参考例 16 の方法に従い (4 S, 5 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニルアミ  
ノ - 5 - メチル - 3 - オキソヘプタン (110 mg) と参考例 36 で得られた N<sup>1</sup>  
- ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - (3 - ベンジルオキシアミノカルボニルプロ  
ピオニル) - (S) - ピペラジン酸 (159 mg) より同様の反応処理により目  
的化合物 (128 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.86 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.01-2.00  
(7H, complex), 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.02-2.69 (4H, comple  
x), 2.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.81 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J=7.3 and 6.6 Hz  
, 4.89 (2H, s), 5.10 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.25 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.25-7  
.50 (10H, complex), 7.98 (1H, br. d, J=8.0 Hz), 8.65 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3320 (m), 2975 (m), 1720 (s), 1700 (s)  
, 1675 (s)

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 595.3134 (C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)

計算値 : 595.3131

(参考例 38)

4 - (S) - イソプロピル - 3 - (1 - オキソ - 4 - メチルペンチル) - 2 -  
オキサゾリジノン

参考例 3 の方法に従い 4 - (S) - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン (3.  
46 g) とイソカプロイルクロライド (3.98 g) を出発原料とし同様の反応処理に  
より目的化合物 (5.21 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.83-1.00 (12H, complex), 1.45-1  
.72 (3H, complex), 2.37 (1H, d, J=4.0 and 7.9 Hz), 2.78-3.08 (2H, complex), 4.2  
1 (1H, dd, J=7.9 and 4.0 Hz), 4.27 (1H, t, J=7.9 Hz), 4.44 (1H, dt, J=7.9 and 4.0 H  
z)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 2970 (s), 1780 (s), 1700 (s)

106

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 227.1522 (C_{12}H_{21}NO_3)$

計算値 : 227.1521

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +76.3^\circ (C=1.00, CHCl_3)$

(参考例 39)

4-(S)-イソプロピル-3-[2-(R)-テートキシカルボニルメチル-1-オキソ-4-メチルペンチル]-2-オキサゾリジノン

参考例 4 の方法に従い参考例 38 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソ-4-メチルペンチル)-2-オキサゾリジノン (5.17 g) とプロモ酢酸 テーブチル (18.5 ml) を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物 (6.16 g) を得た。水-メタノールより再結晶し融点  $143-144^\circ C$ 。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86-0.97 (12H, complex), 1.30 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.45-1.66 (3H, complex), 2.38 (1H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=16.5$  and 5.3 Hz), 2.68 (1H, dd,  $J=16.5$  and 9.9 Hz), 4.18-4.31 (2H, complex), 4.42 (1H, dt,  $J=7.9$  and 4.0 Hz)

赤外線吸収スペクトル (film,  $cm^{-1}$ ) : 2960 (m), 1764 (s), 1732 (s), 1700 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 342.2270 (C_{18}H_{32}NO_5)$

計算値 : 342.2280

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +41.6^\circ (C=1.00, CHCl_3)$

(参考例 40)

2-(R)-(テートキシカルボニルメチル)-4-メチルペンタン酸

参考例 5 の方法に従い参考例 39 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-[2-(R)-テートキシカルボニルメチル-1-オキソ-4-メチルペンチル]-2-オキサゾリジノン (6.14 g) を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物 (3.99 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.91 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.29 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.53-1.77 (2H, complex), 2.37 (1H, dd,  $J=16.3$  and 5.3 Hz), 2.59 (1H, dd,  $J=16.3$  and 9.2 Hz), 2.85 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ) : 2960 (s), 1731 (s), 1710 (s)



107

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +14.1^\circ$  (C=1.00, EtOH)

(参考例 41)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルヘキサン酸テブチルエステル

参考例 6 の方法に従い参考例 40 で得られた 2-(R)-(テブトキシカルボニルメチル)-4-メチルペンタン酸 (2.88 g) を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物 (2.17 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.29 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.49-1.68 (2H, complex), 2.35 (1H, dd, J=16.6 and 5.9 Hz), 2.62 (1H, dd, J=16.6 and 8.4 Hz), 2.90 (1H, m), 5.10 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.16 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.25-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2959 (m), 1732 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 321.2051$  ( $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4$ )

計算値 : 321.2066

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +2.4^\circ$  (C=4.96,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 42)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルヘキサン酸

参考例 7 の方法に従い参考例 41 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルヘキサン酸テブチルエステル (2.10 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (1.73 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.31 (1H, m), 1.48-1.69 (2H, complex), 2.48 (1H, dd, J=17.0 and 4.6 Hz), 2.76 (1H, dd, J=17.0 and 9.6 Hz), 2.94 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=12.9 Hz), 5.16 (1H, d, J=12.9 Hz), 7.23-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2959 (m), 1736 (s), 1713 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 264.1350$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ )

計算値 : 264.1362

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +6.8^\circ$  (C=1.00, EtOH)

(参考例 4 3)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルヘキサン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

参考例 8 の方法に従い参考例 4 2 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルヘキサン酸 (1.70 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (2.20 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.38 (1H, m), 1.48-1.72 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.87 (1H, m), 3.01 (1H, m), 4.64 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 4.74 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 5.16 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 7.23-7.43 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2958 (m), 1758 (s), 1736 (s)

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +1.9^\circ$  ( $C=4.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 4 4)

2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチル-4-メチルペンタン酸

参考例 9 の方法に従い実施例 4 3 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルヘキサン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (1.79 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (1.12 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.93 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.96 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.40 (1H, m), 1.55-1.79 (2H, complex), 2.61 (1H, dd,  $J=16.5$  and 4.6 Hz), 2.85 (1H, dd,  $J=16.5$  and 9.2 Hz), 2.97 (1H, m), 4.72 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.79 (1H, d,  $J=12.2$  Hz)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960 (m), 1758 (s), 1710 (s)

高分解能マスペクトル  $[M+H]^+ = 305.0100$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ,  $^{35}\text{Cl}_3$ )

計算値: 305.0114

比旋光度  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +11.4^\circ$  ( $C=1.08$ , EtOH)

(参考例45)

(N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2-(R) -カルボキシメチル-4-メチル-1-オキソペンチル] - (S) -ピペラジン酸 t-ブチルエステル

参考例11の方法に従い、参考例107で得られたN<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [1-オキソ-2-(R) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチル-4-メチルペンチル] - (S) -ピペラジン酸 t-ブチルエステル (625mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (477mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.83 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.11-1.62 (4H, complex), 1.43 (9H, s), 1.70-2.12 (3H, complex), 2.52 (1H, dd, J=17.8 and 3.3 Hz), 2.77 (1H, dd, J=17.8 and 10.6 Hz), 3.17 (1H, br. t, J=10.6 Hz), 3.36 (1H, br. t, J=10.9 Hz), 4.24 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.20 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.26 (1H, dd, J=4.6 and 4.0 Hz), 7.22-7.46 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (film, cm<sup>-1</sup>): 3186 (w), 2958 (m), 1736 (s), 1677 (s)

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 477.2612 (C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)

計算値: 477.2601

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -19.6° (C=1.01, EtOH)

(参考例46)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2-(R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-4-メチル-1-オキソペンチル] - (S) -ピペラジン酸 t-ブチルエステル

参考例12の方法に従い参考例45で得られたN<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2-(R) -カルボキシメチル-4-メチル-1-オキソペンチル] - (S) -ピペラジン酸 t-ブチルエステル (459mg) とO-ベンジルヒドロキシルアミン (234mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (427mg) を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (実施例11) に使用した。

(参考例47)

110

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

参考例 25 の方法に従い N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 (39 mg) とメチルアミン塩酸塩 (17 mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (14 mg) を得た。少量の不純物を含有していたが更に精製することなく次の工程 (参考例 48) に使用した。

(参考例 48)

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド

実施例 1 の方法に従い、参考例 47 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘプチル] - (S) - ピペラジン酸 N - メチルアミド (14 mg) の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 10 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 15 : 1 二重展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により精製すると目的化合物 (5.0 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.00-2.13 (12H, complex), 2.30 (1H, m), 2.52 (1H, br. t., J=12.5 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.5 Hz), 2.82 (1H, m), 3.02 (1H, br. d, J=13.2 Hz), 3.85 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.05 (1H, br. s), 6.59 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3270 (m), 2940 (m), 1655 (s), 1625 (s)

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup> = 328

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -8.8° (C=0.45, EtOH)

(参考例 49)

4 - (S) - イソプロピル - 3 - (1 - オキソデシル) - 2 - オキサゾリジノ

ン

1 1 1

参考例3の方法に従い4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリジノン(4.74g)とデカノイルクロライド(7.35g)を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物(9.85g)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.17-1.43 (12H, complex), 1.59-1.73 (2H, complex), 2.37 (1H, d, hep,  $J=3.3$  and 6.6 Hz), 2.78-3.05 (2H, complex), 4.20 (1H, dd,  $J=9.2$  and 3.3 Hz), 4.26 (1H, dd,  $J=9.2$  and 7.9 Hz), 4.44 (1H, d, t,  $J=7.9$  and 3.3 Hz)

赤外線吸収スペクトル(liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927 (s), 1785 (s), 1703 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 283.2144$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ )

計算値: 283.2147

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +61.4^\circ$  ( $C=1.00, \text{CHCl}_3$ )

(参考例50)

4-(S)-イソプロピル-3-[2-(R)- $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル-1-オキシデシル]-2-オキサゾリジノン

参考例4の方法に従い参考例49で得られた4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキシデシル)-2-オキサゾリジノン(9.85g)とブromo酢酸 $\alpha$ -ブチル(25.4ml)を出発原料として同様の反応処理により目的化合物(9.17g)を得た。(融点58~59°C)

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.13-1.37 (12H, complex), 1.41 (9H, s), 1.53-1.70 (2H, complex), 2.38 (1H, d, hep,  $J=3.3$  and 6.6 Hz), 2.43 (1H, dd,  $J=16.6$  and 4.7 Hz), 2.74 (1H, dd,  $J=16.6$  and 10.6 Hz), 4.08-4.30 (3H, complex), 4.44 (1H, dt,  $J=7.3$  and 3.3 Hz)

赤外線吸収スペクトル(liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925 (m), 1764 (s), 1730 (s), 1702 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 398.2910$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_5$ )

計算値: 398.2907

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +46.6^\circ$  ( $C=1.00, \text{CHCl}_3$ )

(参考例51)

2-(R)-(7-ブトキシカルボニルメチル)デカン酸

参考例5の方法に従い参考例50で得られた4-(S)-イソプロピル-3-[2-(R)-7-ブトキシカルボニルメチル-1-オキソデシル]-2-オキサゾリジノン(9.08 g)を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物(6.14 g)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.18-1.40 (12H, complex), 1.43 (9H, s), 1.51 (1H, m), 1.67 (1H, m), 2.38 (1H, dd,  $J=16.5$  and 5.3 Hz), 2.61 (1H, dd,  $J=16.5$  and 9.2 Hz), 2.80 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル(liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2858 (s), 1733 (s), 1709 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 287.2213$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4$ )

計算値: 287.2223

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +14.2^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH)

(参考例52)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルウンデカン酸7-ブチルエステル

参考例6の方法に従い参考例51で得られた2-(R)-(7-ブトキシカルボニルメチル)デカン酸(4.64 g)を出発原料とし同様の反応処理により目的化合物(5.69 g)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.10-1.34 (12H, complex), 1.41 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.61 (1H, m), 2.36 (1H, dd,  $J=16.2$  and 5.3 Hz), 2.64 (1H, dd,  $J=16.2$  and 9.2 Hz), 2.83 (1H, m), 5.09 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 7.28-7.44 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル(liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956 (m), 1733 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 377.2658$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_4$ )

計算値: 377.2692

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +1.1^\circ$  ( $C=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例53)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルウンデカン酸

参考例7の方法に従い参考例52で得られた3-(R)-ベンジルオキシカル

ボニルウンデカン酸  $\alpha$ -ブチルエステル (5.62 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (4.07 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.10-1.38 (12H, complex), 1.44-1.73 (2H, complex), 2.49 (1H, dd,  $J=16.2$  and 4.3 Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.2$  and 9.6 Hz), 2.87 (1H, m), 5.12 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 7.13-7.43 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2927 (s), 1737 (s), 1713 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+=320.1989 (\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4)$

計算値 : 320.1987

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +3.3^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH)

(参考例 54)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルウンデカン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

参考例 8 の方法に従い参考例 53 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルウンデカン酸 (3.65 g) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (3.18 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.14-1.38 (12H, complex), 1.48-1.79 (2H, complex), 2.60 (1H, dd,  $J=15.2$  and 4.0 Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=15.2$  and 9.2 Hz), 2.96 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 4.73 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 7.28-7.43 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2927 (s), 1737 (s), 1713 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+=452.1099 (\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4, ^{35}\text{Cl}_2, ^{37}\text{Cl})$

計算値 : 452.1102

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -0.44^\circ$  ( $C:5.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 55)

2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルデカン酸

参考例 9 の方法に従い参考例 54 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルウンデカン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (3.08 g) を出発原

料として同様の反応処理により目的化合物 (1.87 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.17-1.46 (12H, complex), 1.51-1.82 (2H, complex), 2.61 (1H, dd,  $J=15.1$  and 3.0 Hz), 2.81-3.10 (2H, complex), 4.72 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.79 (1H, d,  $J=12.2$  Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928 (s), 1759 (s), 1710 (s)

高分解能マススペクトル  $[\text{M}+\text{H}]^+=361.0736 (\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4, ^{35}\text{Cl}_3)$

計算値: 361.0740

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +11.5^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH)

(参考例56)

$\text{N}^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^2$  - [1-オキソ-2-(R)- (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチルデシル] - (S) -ピペラジン酸  
テーブチルエステル

参考例10の方法に従い参考例55で得られた2-(R) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチルデカン酸 (583 mg) と (S) - $\text{N}^1$  -ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸テーブチルエステル (490 mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (704 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.93-2.14 (18H, complex), 1.43 (9H, s), 2.60 (1H, dd,  $J=17.5$  and 3.6 Hz), 2.95 (1H, dd,  $J=17.5$  and 10.9 Hz), 3.14 (1H, m), 3.42 (1H, br. t,  $J=11.3$  Hz), 4.27 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.78 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.27 (1H, t,  $J=4.3$  Hz), 7.23-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929 (m), 1740 (s), 1677 (s)

高分解能マススペクトル  $[\text{M}+2\text{H}]^+=664.2264 (\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_7, ^{35}\text{Cl}_3)$

計算値: 664.2263

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -6.8^\circ$  ( $C=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例57)

$\text{N}^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^2$  - [2-(R) -カルボキシメチル-1-オキソデシル] - (S) -ピペラジン酸  
テーブチルエステル



参考例 11 の方法に従い参考例 56 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [1 - オキソ - 2 - (R) - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) メチルデシル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (645 mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (455 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.93-2.11 (18H, complex), 1.43 (9H, s), 2.49 (1H, dd,  $J=17.2$  and 3.3 Hz), 2.82 (1H, dd,  $J=17.2$  and 11.2 Hz), 3.09 (1H, m), 3.32 (1H, dd,  $J=14.2$  and 10.7 Hz), 4.25 (1H, br. d,  $J=8.5$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.27 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 7.20-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 3189 (w), 2929 (m), 1736 (s), 1678 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+=533.3249$  ( $C_{29}H_{45}N_2O_7$ )

計算値: 533.3227

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -21.3^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH)

(参考例 58)

$N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル

参考例 12 の方法に従い参考例 57 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - カルボキシメチル - 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (437 mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (490 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.92-2.52 (18H, complex), 1.43 (9H, s), 2.10-2.46 (2H, complex), 3.20 (1H, m), 3.41 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4.89 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.27 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 7.22-7.48 (10H, complex), 8.12 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 3255 (w), 2928 (s), 1733 (s), 1675 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+H-tBu]^+=581.3104$  ( $C_{32}H_{43}N_3O_7$ )

計算値 : 581.3101

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -34.30^\circ$  ( $C=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例59)

$N^1$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシデシル]-(S)-ピペラジン酸

参考例13の方法に従い参考例58で得られた $N^1$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシデシル]-(S)-ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル(433mg)を出発原料として同様の反応処理により目的化合物(379mg)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.92-2.59 (20H, complex), 2.51-3.18 (2H, complex), 4.10 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 4.83 (1H, t,  $J=4.5$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 7.14 (1H, br. s), 7.20-7.51 (10H, complex), 12.3 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル FT film ( $\text{cm}^{-1}$ ) :

3228 (w), 2927 (s), 1705 (s), 1672 (s), 1604 (s)

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -29.0^\circ$  ( $c=1.00$ , EtOH)

(参考例60)

$N^1$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシデシル]-(S)-ピペラジン酸N-メチルアミド

参考例25の方法に従い参考例59で得られた $N^1$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシデシル]-(S)-ピペラジン酸(44mg)とメチルアミン塩酸塩(10mg)を出発原料として同様の反応処理により目的化合物(15mg)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.98-2.59 (20H, complex), 2.70 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 3.08 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.83 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 5.13 (1

1 1 7

H, t, J=5.3 Hz), 5.21 (2H, s), 7.25-7.49 (10H, complex), 7.71 (1H, m), 8.18 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル film (cm<sup>-1</sup>):

3 3 4 5 (m) , 3 2 2 5 (m) , 2 9 4 5 (s) , 1 6 9 5 (s) , 1 6 7 0 (s)

質量スペクトル m/z [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> = 5 7 6

(参考例61)

4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソオクチル)-2-オキサゾリジノン

4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (5.06 g) とオクタノイルクロライド (6.67 g) より参考例3と同様の反応処理により目的化合物 (9.39 g) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.88 (3H, t, 0.87ppm 及び 0.92ppm と overlapped), 0.92 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.09-1.42 (8H, complex), 1.50-1.73 (2H, complex), 2.38 (1H, m), 2.70-3.06 (2H, complex), 4.20 (H, dd, J=9.2 and 3.3 Hz), 4.26 (1H, t, J=9.2 Hz), 4.44 (1H, dt, J=9.2 and 3.3 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2929 (m), 1784 (s), 1702 (s)

マススペクトル [M]<sup>+</sup> = 255

高分解能マススペクトル [M]<sup>+</sup> = 255.1832 (C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N)

計算値: 255.1835

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +74.9° (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

(参考例62)

4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)-テートキシカルボニルメチル-1-オキソオクチル)-2-オキサゾリジノン

参考例61で得られた4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソオクチル)-2-オキサゾリジノン (5.51 g) とプロモ酢酸テートチルエステル (17 ml) より参考例4と同様の反応処理により目的化合物 (4.13 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.15-1.50 (9H, complex), 1.41 (9H, s), 1.62 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=16.6 and 4.4 Hz), 2.74 (1H, dd, J=16.6 and 10.3 Hz), 4.08-4.30 (3H, complex), 4.43 (1H, dt, J=7.6 and 3.7 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, KBr pellet): 2931 (m), 1764 (s), 1730 (s), 1703 (s)

マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 370

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 370.2587 (C_{20}H_{36}NO_5)$

計算値 : 370.2593

m. p. 50-51 °C H<sub>2</sub>O-MeOH

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +51.9^\circ (C=1.0, CHCl_3)$

(参考例63)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルノナン酸 t-ブチルエステル

参考例62で得られた4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)-t-ブトキシカルボニルメチル-1-オキソオクチル)-2-オキサゾリジノン (3.98 g) のテトラヒドロフラン溶液を0°Cに冷却し、これにテトラヒドロフラン (30 ml)、ベンジルアルコール (2.4 ml)、n-ブチルリチウム (1.66Mヘキサン溶液9.8 ml) より水冷下調整したリチウムベンジルオキシド溶液 (42 ml) を加え、0°Cで40分間攪拌した。反応液を5%硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄の後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 で溶出) することにより目的化合物 (3.86 g) を無色油状物質として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.86 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.10-1.72 (10H, complex), 1.41 (9H, s), 2.36 (1H, dd, J=16.2 and 5.3 Hz), 2.64 (1H, dd, J=16.2 and 9.2 Hz), 2.83 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.17 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.26-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 2931 (m), 1732 (s)

マススペクトル  $[M+H-tBu]^+ = 292$

高分解能マススペクトル  $[M+H-tBu]^+ = 292.1677 (C_{17}H_{24}O_4)$

計算値 : 292.1675

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +0.38^\circ (C=6.9, CHCl_3)$

(参考例64)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルノナン酸

参考例63で得られた3-(R)-ベンジルオキシカルボニルノナン酸 t-ブ

チルエステル (3.86 g) を参考例 7 と同様に反応処理し、目的化合物 (2.73 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.86 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.09-1.37 (8H, complex), 1.41-1.78 (2H, complex), 2.49 (1H, dd,  $J=16.3$  and 4.4 Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.3$  and 9.3 Hz), 2.88 (1H, m), 5.12 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 7.23-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930 (m), 1736 (s), 1712 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 292$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 292.1679 (\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4)$

計算値: 292.1675

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +2.0^\circ$  ( $C=2.0$ , EtOH)

(参考例 65)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルノナン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

参考例 64 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルノナン酸 (2.7 g) とトリクロロエタノール (1.7 ml) より参考例 8 と同様に反応処理し、目的化合物 (3.17 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.86 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.11-1.37 (8H, complex), 1.48-1.78 (2H, complex), 2.60 (1H, dd,  $J=15.9$  and 3.7 Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=15.9$  and 9.0 Hz), 2.96 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 4.72 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.25-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930 (m), 1758 (s), 1736 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 422$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 422.0826 (\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4 (35\text{Cl})_3)$

計算値: 422.0819

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -0.99^\circ$  ( $C=5.9$ , EtOH)

(参考例 66)

2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルオクタン

1 2 1

酸

参考例65で得られた3-(R)-ベンジルオキシカルボニルノナン酸2, 2, 2-トリクロロエチルエステル(3.12g)を参考例9と同様に反応処理し、目的化合物(2.39g)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.88(3H, t, J=6.8 Hz), 1.18-1.45(8H, complex), 1.49-1.81(2H, complex), 2.61(1H, dd, J=15.1 and 2.9 Hz), 2.88(1H, dd, J=15.1 and 9.3 Hz), 2.94(1H, m), 4.72(1H, d, J=12.2 Hz), 4.79(1H, d, J=12.2 Hz)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2930(m), 1759(s), 1710(s)

マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 333

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 333.0453 (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>(35Cl)<sub>3</sub>)

計算値: 333.0428

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +11.7° (C=4.0, EtOH)

(参考例67)

N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[1-オキソ-2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルオクチル]-(S)-ピペラジン酸 $\epsilon$ -ブチルエステル

参考例66で得られた2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルオクタン酸(464mg)より得られた酸クロライドと(S)-N<sup>1</sup>-ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸 $\epsilon$ -ブチルエステルを参考例10に示した方法に従い反応処理し、目的化合物(772mg)を得た。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.84(3H, t, J=6.6 Hz), 0.90-2.12(14H, complex), 1.43(9H, s), 2.60(1H, dd, J=17.2 and 4.0 Hz), 2.97(1H, dd, J=17.2 and 9.2 Hz), 3.13(1H, m), 3.43(1H, m), 4.28(1H, m), 4.61(1H, d, J=11.9 Hz), 4.78(1H, d, J=11.9 Hz), 5.13(1H, d, J=11.9 Hz), 5.21(1H, d, J=11.9 Hz), 5.27(1H, dd, J=4.6 and 4.0 Hz), 7.24-7.41(5H, complex)

赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2931(m), 1736(s), 1677(s),

マススペクトル [M]<sup>+</sup> = 634

1 2 2

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 636.1935$  ( $C_{29}H_{41}O_7N_2$  (35Cl)<sub>2</sub> (37Cl))

計算値 : 636.1950

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -6.9^\circ$  (C=2.0, CHCl<sub>3</sub>)

(参考例 6 8)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) -カルボキシメチル-  
1 -オキソオクチル] - (S) -ピペラジン酸トープチルエステル

参考例 6 7 で得られた N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [1 -オキソ-  
2 - (R) - (2, 2, 2 -トリクロロエトキシカルボニル) メチルオクチル]  
] - (S) -ピペラジン酸トープチルエステル (765 mg) を参考例 1 1 に示した  
方法に従い反応処理し、目的化合物 (495 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 0.83 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.96-2  
.12 (14H, complex), 1.43 (9H, s), 2.48 (1H, dd, J=17.2 and 3.6 Hz), 2.82 (1H, dd, J=1  
7.2 and 10.6 Hz), 3.08 (1H, m), 3.12 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=12.2 Hz), 5  
.20 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.27 (1H, dd, J=4.6 and 4.0 Hz), 7.22-7.48 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3186 (w), 2931 (m), 1736 (s), 1678 (s  
)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 505$

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 505.2913$  ( $C_{27}H_{41}O_7N_2$ )

計算値 : 505.2914

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -23.5^\circ$  (C=1.0, EtOH)

(参考例 6 9)

N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R) -ベンジルオキシアミ  
ノカルボニル) メチル-1 -オキソオクチル] - (S) -ピペラジン酸トープチ  
ルエステル

参考例 6 8 で得られた N<sup>1</sup> -ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup> - [2 - (R)  
-カルボキシメチル-1 -オキソオクチル] - (S) -ピペラジン酸トープチル  
エステル (485 mg) と O -ベンジルヒドロキシルアミンを参考例 1 2 に示した  
反応処理により縮合させ目的化合物 (577 mg) を得た。



## 1 2 3

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.83 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.88-2.08 (15H, complex), 1.42 (9H, s), 2.30 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.25 (1H, br. t,  $J=4.0$  Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3251 (w), 2931 (m), 1735 (s), 1675 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 609$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 609.3395$  ( $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{N}_3$ )

計算値: 609.3414

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -37.8^\circ$  ( $C=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 70)

$\text{N}^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^2$  - [2 - (R) -ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソオクチル] - (S) -ピペラジン酸

参考例 69 で得られた  $\text{N}^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $\text{N}^2$  - [2 - (R) -ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソオクチル] - (S) -ピペラジン酸  $\alpha$ -ブチルエステル (565 mg) を参考例 13 と同様の反応処理により目的化合物 (458 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.92-2.62 (16H, complex), 2.82-3.29 (2H, complex), 4.10 (1H, m), 4.71-5.40 (5H, complex), 7.00-7.58 (10H, complex), 8.02 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3227 (m), 2930 (s), 1718 (s), 1672 (s), 1608 (s)

マススペクトル  $[M-\text{C}_6\text{H}_5]^+ = 476$

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -17.3^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(参考例 71)

4 - (S) -イソプロピル-3 - (1-オキソノニル) -2-オキサゾリジノン

4 - (S) -イソプロピル-2-オキサゾリジノン (4.99 g) とノナノイルク

ロライド (7.16 g) より参考例 3 と同様の反応処理により目的化合物 (10.12 g) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 1.18-1.45 (12H, complex), 1.56-1.75 (2H, complex), 2.38 (1H, d, hep,  $J=3.3$  and 7.3 Hz), 2.78-3.07 (2H, complex), 4.20 (1H, dd,  $J=9.2$  and 3.3 Hz), 4.26 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 4.44 (1H, dt,  $J=7.9$  and 3.3 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928 (m), 1785 (s), 1703 (s),

マススペクトル  $[M]^+ = 269$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 269.2001$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$ )

計算値: 269.1991

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +67.4^\circ$  ( $C=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 72)

4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)- $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル-1-オキソノニル)-2-オキサゾリジノン

参考例 71 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソノニル)-2-オキサゾリジノン (10.09 g) とプロモ酢酸  $\alpha$ -ブチルエステル (30 ml) より参考例 4 と同様の反応処理により目的化合物 (12.62 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.17-1.50 (11H, complex), 1.41 (9H, s), 1.60 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=16.5$  and 4.0 Hz), 2.74 (1H, dd,  $J=16.5$  and 9.9 Hz), 4.09-4.31 (3H, complex), 4.43 (1H, dt,  $J=7.9$  and 4.0 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, KBr pellet): 2925 (m), 1763 (s), 1731 (s), 1704 (s)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 384$

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 384.2752$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}$ )

計算値: 384.2750

m. p. 49-51° ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH)

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +48.5^\circ$  ( $C=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 7 3)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルデカン酸 t-ブチルエステル

参考例 7 2 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)-t-ブトキシカルボニルメチル-1-オキソノニル)-2-オキサゾリジノン (12.44 g) より参考例 6 3 と同様に反応処理し目的化合物 (10.88 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.14-1.33 (10H, complex), 1.40 (9H, s), 1.49 (1H, m), 1.62 (1H, m), 2.36 (1H, dd, J=16.5 and 6.5 Hz), 2.64 (1H, dd, J=16.5 and 9.2 Hz), 2.84 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.17 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.29-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2929 (s), 1736 (s),

マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 363

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 363.2525 (C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 363.2535

(参考例 7 4)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルデカン酸

参考例 7 3 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルデカン酸 t-ブチルエステル (10.50 g) を参考例 7 と同様に反応処理し目的化合物 (8.29 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.10-1.38 (10H, complex), 1.42-1.77 (2H, complex), 2.48 (1H, dd, J=16.2 and 4.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J=16.5 and 9.2 Hz), 2.88 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.17 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.25-7.42 (5H, complex)

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +3.0° (C=1.0, EtOH)

(参考例 7 5)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルデカン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

参考例 7 4 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルデカン酸 (8.26 g) とトリクロロエタノール (11.5ml) より参考例 8 と同様に反応処理し、目的

化合物 (11.44 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.10-1.39 (10H, complex), 1.46-1.82 (2H, complex), 2.60 (1H, dd,  $J=15.2$  and 4.0 Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=15.2$  and 9.2 Hz), 2.96 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.72 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 7.25-7.45 (5H, complex)

マススペクトル  $[M]^+ = 436$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 436.0992$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4$  ( $35\text{Cl}$ )<sub>3</sub>)

計算値: 436.0974

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -0.69^\circ$  ( $C=4.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 76)

2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルノナン酸

参考例 65 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルデカン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (11.39 g) を参考例 9 と同様に反応処理し、目的化合物 (7.66 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.15-1.45 (10H, complex), 1.50-1.82 (2H, complex), 2.61 (1H, dd,  $J=15.1$  and 3.4 Hz), 2.80-3.01 (2H, complex), 4.72 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 4.79 (1H, d,  $J=11.7$  Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2929 (s), 1759 (s), 1710 (s)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 347$

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 347.0604$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$  ( $35\text{Cl}$ )<sub>3</sub>)

計算値: 347.0584

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +11.8^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(参考例 77)

$N^1$ -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$ -[1-オキソ-2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルノニル]-(S)-ピペラジン酸 t-ブチルエステル

参考例 76 で得られた 2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル)メチルノナン酸 (376 mg) より得られた酸クロライドと (S)- $N^1$ -

127

ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸 *t*-ブチルエステル (349 mg) を参考例 10 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 (542 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.95-1.68 (13H, complex), 1.43 (9H, s), 1.73-2.16 (3H, complex), 2.60 (1H, dd, J=17.2 and 3.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J=17.2 and 10.6 Hz), 3.12 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.77 (1H, d, J=12.0 Hz), 5.14 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.21 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.27 (1H, t, J=4.3 Hz), 7.24-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2930 (s), 1733 (s), 1678 (s)

マスペクトル [M]<sup>+</sup> = 648

高分解能マスペクトル [M]<sup>+</sup> = 648.2146 (C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (35Cl)<sub>3</sub>)

計算値: 648.2136

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -7.3° (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

(参考例 78)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - カルボキシメチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸 *t*-ブチルエステル

参考例 77 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [1 - オキソ - 2 - (R) - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) メチルノニル] - (S) - ピペラジン酸 *t*-ブチルエステル (541 mg) を参考例 11 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 (304 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 0.86 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.91-2.11 (16H, complex), 1.43 (9H, s), 2.48 (1H, dd, J=17.2 and 3.3 Hz), 2.81 (1H, dd, J=17.2 and 10.6 Hz), 3.06 (1H, m), 3.32 (1H, br. t, J=11.2 Hz), 4.24 (1H, m), 5.13 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.20 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.27 (1H, br. t, J=4.0 Hz), 7.23-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3184 (m), 2929 (s), 1733 (s), 1640 (s)

マスペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 519

高分解能マスペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 519.3064 (C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>)

計算値 : 519.3070

(参考例 79)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチル  
エステル

参考例 78 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - カルボキシメチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル (300 mg) と O - ベンジルヒドロキシアミンを参考例 12 に示した反応処理により縮合させ目的化合物 (347 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.86 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.90-2.08 (16H, complex), 1.43 (9H, s), 2.10-2.50 (2H, complex), 3.20 (1H, m), 3.42 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.82 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.89 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.13 (1H, d, J=12.4 Hz), 5.20 (1H, d, J=12.4 Hz), 5.26 (1H, dd, J=4.4 and 3.4 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3252 (m), 2929 (s), 1735 (s), 1675 (s)

マスペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 624

高分解能マスペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 624.3658 (C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>)

計算値 : 624.3648

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -41.8° (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)

(参考例 80)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸

参考例 79 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル (339 mg) を参考例 13 と同様の反応処理により目的化合物 (249 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.89 (3H, t, J=6.7 Hz), 0.92-2.07 (16H, complex), 2.10-2.52 (2H, complex), 2.88-3.22 (2H, complex), 4.10 (1H, m),

129

4.68-5.33 (5H, complex), 7.00-7.50 (10H, complex), 12.30 (1H, m),

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3220 (m), 2928 (s), 1713 (s), 1672 (s), 1601 (s)

マスペクトル  $[\text{M}-\text{NHOBn}]^+ = 445$

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -23.1^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(参考例 8 1)

4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソドデシル)-2-オキサゾリジノン

4-(S)-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (5.39 g) とドデカノイルクロライド (9.46 g) より参考例 3 と同様の反応処理により目的化合物 (11.31 g) を無色油状物として得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 0.88 (3H, t, 0.87ppm 及び 0.92ppm と overlapped), 0.92 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.17-1.43 (16H, complex), 1.53-1.78 (2H, complex), 2.38 (1H, d, hep,  $J=3.3$  and 6.9 Hz), 2.77-3.07 (2H, complex), 4.20 (1H, dd,  $J=8.6$  and 3.3 Hz), 4.26 (1H, t,  $J=8.6$  Hz), 4.44 (1H, dt,  $J=8.6$  and 3.3 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925 (s), 1785 (s), 1704 (s)

マスペクトル  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$

高分解能マスペクトル  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312.2532$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{N}$ )

計算値: 312.2539

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +54.1^\circ$  ( $C=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 8 2)

4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)-テートキシカルボニルメチル-1-オキソドデシル)-2-オキサゾリジノン

参考例 8 1 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソドデシル)-2-オキサゾリジノン (11.27 g) とプロモ酢酸テートチルエステル (30 ml) より参考例 4 と同様の反応処理により目的化合物 (14.10 g) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 0.91 (3

130

H, d, J=6.6 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.11-1.51 (17H, complex), 1.41 (9H, s), 1.61 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=16.6 and 4.4 Hz), 2.74 (1H, dd, J=16.6 and 10.3 Hz), 4.09-4.30 (3H, complex), 4.43 (1H, dt, J=7.8 and 3.7 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid KBr pellet  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922 (s), 1764 (s), 1730 (s), 1700 (s)

マスペクトル  $[M+H-tBu]^+ = 369$

高分解能マスペクトル  $[M+H-tBu]^+ = 369.2505$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}$ )

計算値: 369.2515

m.p. 42-43 ° ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +45.0^\circ$  ( $C=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 83)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルトリデカン酸  $\alpha$ -ブチルエステル

参考例 82 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)- $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル-1-オキシドデシル)-2-オキサゾリジノン (13.67 g) より参考例 63 と同様に反応処理し目的化合物 (11.92 g) を得た。

$\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$  (FW=404)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.15-1.71 (18H, complex), 1.40 (9H, s), 2.36 (1H, dd, J=16.2 and 5.3 Hz), 2.64 (1H, dd, J=16.2 and 9.2 Hz), 2.83 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.17 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.27-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927 (s), 1734 (s)

マスペクトル  $[M+H-tBu]^+ = 348$

高分解能マスペクトル  $[M+H-tBu]^+ = 348.2318$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ )

計算値: 348.2301

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +0.76^\circ$  ( $C=5.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 84)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルトリデカン酸

参考例 83 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルトリデカン酸  $\alpha$ -



ーブチルエステル (11.62 g) を参考例 7 と同様に反応処理し目的化合物 (9.41 g) を得た。

$C_{21}H_{32}O_4$  (FW=348)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.12-1.35 (16H, complex), 1.40-1.75 (2H, complex), 2.49 (1H, dd,  $J=16.1$  and 4.4 Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.1$  and 9.3 Hz), 2.88 (1H, m), 5.12 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 7.25-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 2926 (s), 1737 (s), 1713 (s)

マスペクトル  $[M]^+ = 348$

高分解能マスペクトル  $[M]^+ = 348.2308$  ( $C_{21}H_{32}O_4$ )

計算値: 348.2300

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(参考例 85)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニルトリデカン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

参考例 84 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニルトリデカン酸 (9.35 g) とトリクロロエタノール (11.0ml) より参考例 8 と同様に反応処理し、目的化合物 (10.86 g) を得た。

$C_{23}H_{33}O_4Cl_3$  (FW=478, Cl=35)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.13-1.39 (16H, complex), 1.48-1.79 (2H, complex), 2.60 (1H, dd,  $J=15.1$  and 3.4 Hz), 2.81-3.02 (2H, complex), 4.65 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 4.72 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.28-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 2926 (s), 1759 (s), 1737 (s)

マスペクトル  $[M]^+ = 478$

高分解能マスペクトル  $[M]^+ = 478.1428$  ( $C_{23}H_{33}O_4(35Cl)_3$ )

計算値: 478.1445

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -0.57^\circ$  ( $C=3.0$ ,  $CHCl_3$ )

(参考例86) 2-(R)-(2,2-トリクロエトキシカルボニル)メチルピリジン

酸

参考例65で得られた3-(R)-ベンジルオキシカルボニルトリチン酸2,2-トリクロエチルエステル(10.78g)を参考例9と同様に反応処理し、目的化合物(7.01g)を得た。

$C_{16}H_{27}O_4Cl_3$  (FW=388, CI=35)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t, J=6.5 Hz), 1.15-1.45 (16H, complex), 1.50-1.82 (2H, complex), 2.61 (1H, dd, J=15.2 and 3.2 Hz), 2.8

0-3.01 (2H, complex), 4.72 (1H, d, J=11.9 Hz), 4.79 (1H, d, J=11.9 Hz)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 2927 (s), 1759 (s), 1710 (s)

マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 389

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 389.1036 ( $C_{16}H_{28}O_4$  (35Cl)<sup>3</sup>)

計算値: 389.1053

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +11.7° (C=1.0, EtOH)

(参考例87)

N'-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-(1-オキソ-2-(R)-(2,2-トリクロエトキシカルボニル)メチルピリジン)-(S)-2,2-トリクロエトキシカルボニル

ピリジン-2-チルエステル

参考例66で得られた2-(R)-(2,2-トリクロエトキシカルボニル)メチルピリジン酸(32.9mg)より得られたピリジン-2-チルエステル(25.8mg)を参考例10に示した方法に従い反応処理し、目的化合物(4.92mg)を得た。

$C_{33}H_{49}O_7N_2Cl_3$  (FW=690, CI=35)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.94-1.39 (18H, complex), 1.43 (9H, s), 1.49-1.71 (2H, complex), 1.78-2.13 (2H, complex), 2.60 (1H, dd, J=17.5 and 3.6 Hz), 2.94 (1H, dd, J=17.5 and 10.9 Hz), 3.14 (1H, m), 3.43 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.61 (1H, d, J=11.9 Hz), 4.77 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.14 (1H,

d, J=11.9 Hz), 5.21 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.27 (1H, t, J=4.0 Hz), 7.23-7.41 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2927 (s), 1740 (s), 1677 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 690$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 690.2598$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{N}_2(35\text{Cl})_3$ )

計算値: 690.2606

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -7.0^\circ$  (C=2.0,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 88)

$\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $\text{N}^2$  - [2 - (R) - カルボキシメチル - 1 - オキシドデシル] - (S) - ピペラジン酸 t-ブチルエステル

参考例 87 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $\text{N}^2$  - [1 - オキシ - 2 - (R) - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) メチルドデシル] - (S) - ピペラジン酸 t-ブチルエステル (489 mg) を参考例 11 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 (407 mg) を得た。

134

 $C_{31}H_{48}O_7N_2$  (FW=560)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.94-2.11 (22H, complex), 1.43 (9H, s), 2.48 (1H, dd,  $J=17.5$  and 3.6 Hz), 2.82 (1H, dd,  $J=17.5$  and 10.9 Hz), 3.07 (1H, m), 3.31 (1H, br. t,  $J=10.1$  Hz), 4.25 (1H, m), 5.13 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 5.27 (1H, dd,  $J=5.3$  and 3.3 Hz), 7.23-7.40 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 3185 (w), 2927 (s), 1736 (s), 1678 (s)

マスペクトル  $[M-tBuO]^+ = 487$

高分解能マスペクトル  $[M-tBuO]^+ = 487.2820$  ( $C_{27}H_{39}O_6N_2$ )

計算値: 487.2808

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -20.5^\circ$  ( $C=1.0$ , EtOH)

(参考例 89)

$N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R) -ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1 -オキシドデシル] - (S) -ピペラジン酸  $\alpha$  -ブチルエステル

参考例 88 で得られた  $N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R) -カルボキシメチル-1 -オキシドデシル] - (S) -ピペラジン酸  $\alpha$  -ブチルエステル (403mg) と  $O$  -ベンジルヒドロキシルアミンを参考例 12 に示した反応処理により縮合させ目的化合物 (463mg) を得た。

 $C_{38}H_{55}O_7N_3$  (FW=665)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 0.94-2.45 (24H, complex), 1.42 (9H, s), 3.21 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.23 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.20 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.24 (1H, m), 7.20-7.49 (10H, complex), 8.41 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 3252 (w), 2927 (s), 1733 (s), 1675 (s)

マスペクトル  $[M+H]^+ = 666$

135

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 666.4136$  ( $C_{38}H_{56}O_7N_3$ )

計算値: 666.4118

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -36.2^\circ$  ( $C=1.0, CHCl_3$ )

(参考例90)

$N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R) -ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1 -オキソドデシル] - (S) -ピペラジン酸

参考例89で得られた $N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [2 - (R) -ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル-1 -オキソドデシル] - (S) -ピペラジン酸 t-ブチルエステル (457 mg) を参考例13と同様の反応処理により目的化合物 (370 mg) を得た。

$C_{34}H_{47}O_7N_3$  (FW=609)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t), 0.96-1.38 (16H, complex), 1.38-1.69 (3H, complex), 1.82-2.06 (2H, complex), 2.21-2.59 (2H, complex), 2.90-3.18 (3H, complex), 4.11 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 4.85 (1H, br. s), 4.89-5.08 (3H, complex), 5.17 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 7.02-7.51 (11H, complex), 12.32 (1H, s)

赤外線吸収スペクトル (liquid kBr pellet): 3231 (w), 2926 (s), 1710 (s), 1672 (s), 1604 (s)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -28.1^\circ$  ( $C=1.0, EtOH$ )

(参考例91)

4 - (S) -イソプロピル-3 - (1 -オキソ-4 -フェニルブチル) -2 -オキサゾリジノン

4 - (S) -イソプロピル-2 -オキサゾリジノン (6.88 g) と4 -フェニルブチロイルクロライド (6.88 g) より参考例3と同様の反応処理により目的化合物 (10.23 g) を無色油状物として得た。

$C_{16}H_{21}O_3N$  (FW=275)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.86 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.91 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.85-2.21 (2H, complex), 2.36 (1H, d, hep,  $J=6.6$  and 4.0 Hz), 2.69 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (1H, dt,  $J=17.2$  and 7.3 Hz), 3.02 (1H, dt,  $J=17.2$  and 7.3

Hz), 4.18 (1H, dd, J=8.6 and 4.0 Hz), 4.24 (1H, t, J=8.6 Hz), 4.41 (1H, dt, J=8.6 and 4.0 Hz), 7.12-7.36 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964 (m), 1781 (s), 1701 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 275$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 275.1507$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ )

計算値: 275.1522

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +60.6^\circ$  ( $C=1.0, \text{CHCl}_3$ )

(参考例 92)

4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)-テートキシカルボニルメチル-1-オキソ-4-フェニルブチル)-2-オキサゾリジノン

参考例 91 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(1-オキソ-4-フェニルブチル)-2-オキサゾリジノン (8.83 g) とプロモ酢酸 テートチルエステル (25.0 ml) より参考例 4 と同様の反応処理により目的化合物 (7.35 g) を得た。

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$  (FW=389)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.89 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.42 (9H, s), 1.78 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.47 (1H, dd, J=16.5 and 4.6 Hz), 2.57-2.74 (2H, complex), 2.81 (1H, dd, J=16.5 and 9.9 Hz), 4.08-4.37 (4H, complex), 7.11-7.32 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid KBr pellet): 2978 (w), 1767 (s), 1730 (s), 1691 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 389$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 389.2208$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}$ )

計算値: 389.2202

m. p. 64-66° ( $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ )

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +51.6^\circ$  ( $C=1.0, \text{CHCl}_3$ )

(参考例 93)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-フェニルペンタン酸 テートチル

エステル

参考例 92 で得られた 4-(S)-イソプロピル-3-(2-(R)- $\alpha$ -トキシカルボニルメチル-1-オキソ-4-フェニルブチル)-2-オキサゾリジノン (5.11 g) より参考例 63 と同様に反応処理し、目的化合物 (4.45 g) を得た。

$C_{23}H_{28}O_4$  (FW=368)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.40 (9H, s), 1.83 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.41 (1H, dd, J=16.5 and 3.3 Hz), 2.52-2.64 (2H, complex), 2.69 (1H, dd, J=16.5 and 8.6 Hz), 2.89 (1H, m), 5.11 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.19 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.06-7.44 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 2978 (m), 1731 (s), 1604 (w)

マススペクトル  $[M]^+ = 368$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 368.1997$  ( $C_{23}H_{28}O_4$ )

計算値: 368.1988

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +13.0^\circ$  (C=4.2,  $CHCl_3$ )

(参考例 94)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-フェニルペンタン酸

参考例 93 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-フェニルペンタン酸  $\alpha$ -ブチルエステル (4.40 g) を参考例 7 と同様に反応処理し目的化合物 (3.17 g) を得た。

$C_{19}H_{20}O_4$  (FW=312)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.77-2.10 (2H, complex), 2.53 (1H, dd, J=15.5 and 3.6 Hz), 2.55-2.70 (2H, complex), 2.83 (1H, dd, J=15.5 and 9.2 Hz), 2.92 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.18 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.06-7.42 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 3031 (m), 1736 (s), 1710 (s), 1604 (w)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 313$

138

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 313.1462 (C_{19}H_{21}O_4)$

計算値: 313.1440

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +16.0^\circ (C=1.4, EtOH)$

(参考例 95)

3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-フェニルペンタン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル

参考例 94 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-フェニルペンタン酸 (3.13 g) とトリクロロエタノール (4.3 ml) より参考例 8 と同様に反応処理し、目的化合物 (4.07 g) を得た。

$C_{21}H_{21}O_4Cl_3$  (FW=442, Cl=35)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.80-2.12 (2H, complex), 2.51-2.83 (3H, complex), 2.88-3.09 (2H, complex), 4.66 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 4.71 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 7.04-7.45 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 2958 (w), 2947 (w), 1754 (s), 1733 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 442$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 442.0498 (C_{21}H_{21}O_4(35Cl)_3)$

計算値: 442.0505

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +9.8^\circ (C=3.1, CHCl_3)$

(参考例 96)

2-(R)-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチル-4-フェニル酪酸

参考例 95 で得られた 3-(R)-ベンジルオキシカルボニル-5-フェニルペンタン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステル (4.01 g) を参考例 9 と同様に反応処理し、目的化合物 (2.54 g) を得た。

$C_{14}H_{15}O_4Cl_3$  (FW=352, Cl=35)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.92 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.56



139

-2.80 (3H, complex), 2.83-3.08 (2H, complex), 4.72 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.78 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.11-7.38 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, KBr pellet  $\text{cm}^{-1}$ ): 3221 (m), 2951 (m), 1754 (s), 1731 (s), 1694 (s)

マススペクトル  $[M]^+ = 352$

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 352.0013 (\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4 (35\text{Cl})_3)$

計算値: 352.0035

m.p. 59-61°C ( $\text{H}_2\text{O}$ -MeOH)

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +21.1^\circ$  (C=1.7, EtOH)

(参考例 97)

$N^1$  -ベンジルオキシカルボニル- $N^2$  - [1-オキソ-2-(R) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチル-4-フェニルブチル] - (S) -ピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル

参考例 96 で得られた 2-(R) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチル-4-フェニル酪酸 (353 mg) より得られた酸クロライドと (S) - $N^1$  -ベンジルオキシカルボニルピペラジン酸 $\alpha$ -ブチルエステル (258 mg) を参考例 10 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 (492 mg) を得た。

$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{Cl}_3$  (FW=654)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.42 (9H, s), 1.47-2.19 (6H, complex), 2.31-2.60 (2H, complex), 2.65 (1H, dd, J=17.2 and 4.0 Hz), 3.02 (1H, dd, J=17.2 and 10.6 Hz), 3.22 (1H, m), 3.38 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.63 (1H, d, J=11.9 Hz), 4.78 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.16 (2H, s), 5.27 (1H, m), 7.05-7.42 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955 (m), 1735 (s), 1676 (s)

マススペクトル  $[M+H]^+ = 655$

高分解能マススペクトル  $[M+H]^+ = 655.1721 (\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{N}_2 (35\text{Cl})_3)$

計算値: 655.1745

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -16.4^\circ$  (C=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

(参考例 98)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - カルボキシメチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル

参考例 97 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [1 - オキソ - 2 - (R) - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル) メチル - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (330 mg) を参考例 11 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 (231 mg) を得た。

C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub> (FW=524)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.42 (9H, s), 1.43-2.19 (6H, complex), 2.27-2.73 (2H, complex), 2.52 (1H, dd, J=17.2 and 3.6 Hz), 2.88 (1H, dd, J=17.2 and 10.6 Hz), 3.02-3.47 (2H, complex), 4.20 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.26 (1H, br. dd, J=4.6 and 3.3 Hz), 6.79-7.41 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>): 2977 (m), 1733 (s), 1676 (s)

マスペクトル [M]<sup>+</sup> = 524

高分解能マスペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 525.2593 (C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>)

計算値: 525.2601

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -29.5° (C=1.0, EtOH)

(参考例 99)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル

参考例 98 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [2 - (R) - カルボキシメチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$  - ブチルエステル (228 mg) と O - ベンジルヒドロキシルアミンを参考例 12 に示した反応処理により縮合させ、目的化合物 (260 mg) を得た。

C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (FW=629)

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.30-2.78 (10H, complex), 1.4

2 (9H, s), 3.14-3.54 (2H, complex), 4.24 (1H, m), 4.83 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 4.88 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 5.15 (2H, s), 5.26 (1H, m), 7.05-7.48 (15H, complex), 8.15 (1H, m)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3252 (w), 2977 (m), 1732 (s), 1672 (s)

マスマススペクトル  $[M+H]^+ = 630$

高分解能マスマススペクトル  $[M+H]^+ = 630.3162$  ( $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{N}_3$ )

計算値: 630.3179

(参考例 100)

$N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸

参考例 99 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$ -ブチルエステル (260 mg) を参考例 13 と同様の反応処理により目的化合物 (230 mg) を得た。不純物を含有していたが、精製することなく次の反応 (実施例 20) に使用した。

(参考例 101)

$N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 4 - メチル - 1 - オキソペンチル] - (S) - ピペラジン酸

参考例 46 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 4 - メチル - 1 - オキソペンチル] - (S) - ピペラジン酸  $\alpha$ -ブチルエステル (401 mg) を参考例 13 と同様の反応処理により目的化合物 (375 mg) を得た。少量の不純物を含有していたが、精製することなく次の工程 (実施例 32 及び 36) に使用した。

(参考例 102)

2 - (S) - (2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル) メチルヘプタン酸

6. (1) に従い目的化合物が合成された。

赤外線吸収  $\nu_{\text{max}}$  (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1758 (s), 1709 (s)  
高分解能  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.04 (s, 3H)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -11.2$  (C=3.96)

~~$$N^1 - \text{ベンジルオキシカルボニル} - N^2 - [1 - \text{オキソ} - 2 - (S) - (2,$$~~

ノ酸ト一ブチルエテル

ホニル) ×チルヘプタソ酸 (413mg) より得られた酸クロライド (S) -N

参考例 10 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 (675 mg) を得た。

(12H, complex), 1.43 (3H, s), 2.50 (1H, dd,  $J=17.5$  and 4.9 Hz), 2.95 (1H, dd,  $J=17.5$

1H, d, J=12.5 Hz), 5.10 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.21 (1H, d, J=12.5 Hz), 5.29 (1H, br. d, J

=4.3 Hz), 7.22-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2931 (m), 1735 (s), 1677 (s)

高分解能マシンの入浴剤 [M]<sup>+</sup>=620.1833 (C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>)

計算値：620.1823

(参考例 104)

## 143

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [ 2 - (S) - カルボキシメチル - 1 - オキソヘブチル ] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル

参考例 103 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [ 1 - オキソ - 2 - (S) - ( 2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル ) メチルヘブチル ] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル ( 670mg ) を参考例 11 に示した方法に従い反応処理し、目的化合物 ( 489mg ) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.84 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.94-2.17 (12H, complex), 1.42 (9H, s), 2.37 (1H, m), 2.80-3.09 (2H, complex), 3.18 (1H, m), 4.39 (1H, m), 5.00-5.36 (3H, complex), 7.18-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3190 (w), 2932 (s), 1735 (s), 1679 (s)

高分解能マススペクトル [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> = 473.2672 (C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)

計算値 : 473.2652

(参考例 105)

N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [ 2 - (S) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル ] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル

参考例 104 で得られた N<sup>1</sup> - ベンジルオキシカルボニル - N<sup>2</sup> - [ 2 - (S) - カルボキシメチル - 1 - オキソヘブチル ] - (S) - ピペラジン酸 t - ブチルエステル ( 489mg ) と O - ベンジルヒドロキシルアミンを参考例 12 に示した反応処理により縮合させ目的化合物 ( 432mg ) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.93-2.38 (14H, complex), 1.42 (9H, s), 2.81-3.32 (2H, complex), 4.32 (1H, m), 4.75-4.95 (2H, complex), 5.10 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.20 (1H, d, J=11.9 Hz), 5.27 (1H, m), 7.22-7.46 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film, cm<sup>-1</sup>) : 3252 (m), 2931 (s), 1735 (s), 1675 (s)

高分解能マススペクトル [M+H]<sup>+</sup> = 596.3327 (C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>)

計算値 : 596.3335

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +37.1° (C=1.00, EtOH)

(参考例 106)

$N^1$ -ベンジロキシカルボニル- $N^2$ -[2-(S)-ベンジロキシ

ミノカルボニル]メチル-1-オキソヘプタール]-(S)-ヒバラジノ酸

参考例 105 で得られた  $N^1$ -ベンジロキシカルボニル- $N^2$ -[2-(S)

ベンジロキシカルボニル]メチル-1-オキソヘプタール]-(S)-ヒ

バラジノ酸と-ブチルエステル (377 mg) を参考例 13 と同様の反応処理によ

り目的化合物 (301 mg) を得た。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.83 (3H, t,  $J=5.8$  Hz), 0.97-2.20

(15H, complex), 3.14 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.70-4.95 (2H, br. s), 5.02-5.33 (3H, comp

lex), 7.18-7.48 (10H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 3230 (w), 2940 (m), 1720 (s), 1655 (s)

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +21.4^\circ$  (C=1.0, EtOH)

(参考例 107)

$N^1$ -ベンジロキシカルボニル- $N^2$ -[1-オキソ-2-(R)-2,

2, 2-トリクロエトキシカルボニル]メチル-4-メチルペンチル]-(S)

)-ヒバラジノ酸と-ブチルエステル

参考例 10 の方法に従い、参考例 4 で得られた 2-(R)-2, 2,

トリクロエトキシカルボニル]メチル-4-メチルペンチノ酸 (405 mg) と

(S)- $N^1$ -ベンジロキシカルボニルヒバラジノ酸と-ブチルエステル (4

21 mg) を出発原料として同様の反応処理により目的化合物 (632 mg) を得た

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.94 (3H, d

,  $J=6.6$  Hz), 1.10-1.71 (4H, complex), 1.43 (9H, s), 1.73-2.15 (3H, complex), 2.62 (1

H, dd,  $J=17.2$  and 3.8 Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=17.2$  and 10.9 Hz), 3.23 (1H, dd,  $J=10.5$

and 7.7 Hz), 3.47 (1H, dd,  $J=12.2$  and 9.7 Hz), 4.28 (1H, m), 4.61 (1H, d,  $J=12.5$  H

z), 4.77 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 5.26 (1

H, t,  $J=4.3$  Hz), 7.27-7.42 (5H, complex)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ): 2960 (m), 1735 (s), 1675 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 606.1664 (C_{27}H_{37}N_2O_7^{35}Cl_3)$

計算値 : 606.1667

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -4.3^\circ (C=1.00, CHCl_3)$

(参考例 108)

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸 (4S, 5S) - [5 - メチル - 3 - オキソヘ  
ブタン] - 4 - イルアミド

実施例 1 の方法に従い参考例 17 で得られた  $N^1$  - ベンジルオキシカルボニル  
-  $N^2$  - [2 - (R) - (ベンジルオキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ  
ソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸 (4S, 5S) - 5 - メチル - 3 - オキソ  
ヘブタン - 4 - イルアミド (64 mg) の保護基を接触還元反応により除去し逆相  
シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm × 20 cm, 0.25 mm 厚, 水 : メタ  
ノール = 4 : 6 展開, メタノール溶出) により精製すると目的化合物 (35 mg)  
を得られた。ヘキサノール酢酸エチルより再結晶し融点 69 - 72 °C の白色結晶を  
得た。

核磁気共鳴スペクトル (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85 (3H, t,  $J=6.7$  Hz), 0.87 (3H, t,  
 $J=6.1$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J=6.7$  Hz) 1.00-2.00 (15H, complex), 1.09 (3H, t,  $J=7.3$  Hz),  
2.31 (1H, dd,  $J=12.0$  and 4.4 Hz), 2.49 (1H, br. t,  $J=12.0$  Hz), 2.55 (2H, q,  $J=7.3$  Hz),  
2.83 (1H, m), 3.01 (1H, br. d,  $J=12.8$  Hz), 3.95 (1H, m), 4.64 (1H, dd,  $J=8.5$  and 4.  
9 Hz), 4.75 (1H, br. d,  $J=12.8$  Hz), 5.31 (1H, br. s), 7.38 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $cm^{-1}$ ) : 3303 (m), 1714 (m), 1667 (s), 1626 (s)

高分解能マススペクトル  $[M+2H-H_2O]^+ = 424.3072 (C_{22}H_{40}N_4O_4)$

計算値 : 424.3055

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = -30.7^\circ (C=1.01, EtOH)$

(参考例 109)

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸 (4R, 5R) - 5 - メチル - 3 - オキソヘブ  
タン - 4 - イルアミド

実施例1の方法に従い参考例20で得られたN'-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(2-ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシソヘブチル]-(S)-ピペラジン酸(4R, 5R)-5-メチル-3-オキシソヘブタソ-4-イルアミド(37mg)の保護基を接触還元により除去しシリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚、クロロホルム:メタノール=15:1展開、酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(19mg)が得られた。

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.77-0.93(6H, complex), 0.97(3H, d, J=6.6 Hz), 1.06(3H, t, J=7.3 Hz), 1.15-2.63(17H, complex), 2.52(2H, q), 2.70-3.19(2H, complex), 3.95(1H, m), 4.47-4.73(2H, complex), 5.25(1H, s), 6.81(1H, d, J=8.6 Hz), 7.70-8.80(1H, br. s), 9.54(1H, br. s), 1628(s), 1665(s) 赤外線吸収スペクトル(liquid film, cm<sup>-1</sup>): 3274(m), 2933(s), 1718(m), 1665(s)

マススペクトルm/z[M]<sup>+</sup>=440  
高分解能マススペクトル[M-H<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup>=407.2791(C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

計算値: 407.2784

比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2.7° (C=0.99, EtOH)

(参考例110)

N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ヒドロキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシソヘブチル]-(R)-ピペラジン酸(4S, 5S)-5-メチル-3-オキシソヘブタソ-4-イルアミド

実施例1の方法に従い参考例31で得られたN'-ベンジルオキシカルボニル-N<sup>2</sup>-[2-(R)-(ベンジルオキシアミノカルボニル)メチル-1-オキシソヘブチル]-(R)-ピペラジン酸(4S, 5S)-5-メチル-3-オキシソヘブタソ-4-イルアミド(67mg)の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー(20cm×20cm, 0.5mm厚、クロロホルム:メタノール=20:1二重展開、酢酸エチル:メタノール=10:1溶出)により精製すると目的化合物(41mg)が得られた。



核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80-0.92 (6H, complex), 0.95 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.06 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10-2.87 (15H, complex), 2.59 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.79 (1H, br. d,  $J=13.9$  Hz), 4.02 (1H, m), 4.35 (1H, br. d,  $J=12.5$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=8.2, 5.6$  Hz), 5.29 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=17.9$  Hz), 9.43 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3270 (s), 2933 (s), 1716 (s), 1650 (s) 1630 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 440.3032$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ )

計算値 : 440.3299

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = +47.2^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH)

(参考例 1 1 1)

$\text{N}^2$  - [2 - (R) - (2-ヒドロキシアミノ-2-オキソエチル) - 1-オキソヘプチル] - (R) - ピペラジン酸 (4 R, 5 R) - 5-メチル-3-オキソヘプタン-4-イルアミド

実施例 1 の方法に従い参考例 3 2 で得られた  $\text{N}^1$  - ベンジルオキシカルボニル -  $\text{N}^2$  - [2 - (R) - (2-ベンジルオキシアミノ-2-オキソエチル) - 1-オキソヘプチル] - (R) - ピペラジン酸 (4 R, 5 R) - 5-メチル-3-オキソヘプタン-4-イルアミド (54 mg) の保護基を接触還元により除去し、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィー (20 cm  $\times$  20 cm, 0.5 mm 厚, クロロホルム : メタノール = 25 : 1 三重展開, 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1 溶出) により目的化合物 (29 mg) が得られた。

核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.78-0.99 (9H, complex), 1.03 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.11-1.84 (13H, complex), 2.18 (1H, m), 2.30-2.88 (6H, complex), 3.10 (1H, br. d,  $J=13.9$  Hz), 3.82 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 4.19 (1H, m), 4.64 (1H, dd,  $J=8.6$  and 7.9 Hz), 5.23 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7.18 (1H, br. d,  $J=8.6$  Hz), 7.79 (1H, br. s), 8.84 (1H, br. s)

赤外線吸収スペクトル (liquid film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3275 (m), 2945 (m), 1715 (m), 1655 (s), 1635 (s)

高分解能マススペクトル  $[M]^+ = 440.2991$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$ )

計算値：440.2998

比旋光度  $[\alpha]_D^{26} = +76.4^\circ$  (C=0.28, EtOH)

(製剤例 1) (ハードカプセル剤)

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100 mgの粉末状の実施例 3 の化合物、150 mgのラクトース、50 mg のセルロース及び6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥した。

(製剤例 2) (錠剤)

常法に従って、100 mgの実施例 5 の化合物、0.2 mgのコロイド性二酸化珪素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mg のデンプン及び98.8 mg のラクトースを用いて製造した。

尚、所望により、剤皮を塗布した。

(製剤例 3) (注射剤)

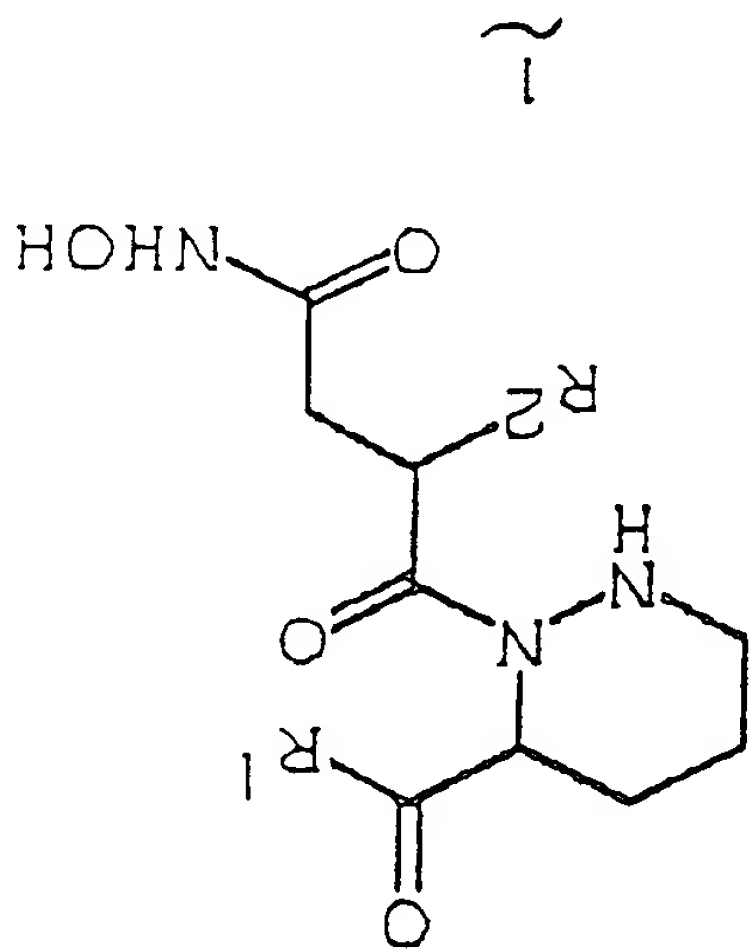
1.5 重量% の実施例 2 1 の化合物を、10容量% のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量にした後、滅菌して製造した。

(製剤例 4) (懸濁剤)

5 ml中に、100 mgの微粉化した実施例 3 4 の化合物、100 mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5 mgの安息香酸ナトリウム、1.0 g のソルビトール溶液 (日本薬局方) 及び0.025 mlのバニリンを含有するように製造した。

請求の範囲

1. 一般式



[式中、R<sup>1</sup>は-O R<sup>3</sup>基(式中、R<sup>3</sup>は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)-N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup>基(式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一又は異なって水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基を示す)、-N H C H (R<sup>6</sup>) C O R<sup>7</sup>基(式中、R<sup>6</sup>は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、R<sup>7</sup>は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)、-N H C H (R<sup>6</sup>) C O O R<sup>8</sup>基(式中、R<sup>6</sup>は前述のものと同意義を示し、R<sup>8</sup>は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)又は-N H C H (R<sup>6</sup>) C O N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>基(式中、R<sup>6</sup>は前述のものと同意義を示し、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は同一又は異なって水素原子若しくは炭素数1乃至4個のアルキル基を示すか又はN R<sup>9</sup> R<sup>10</sup>が一緒になつて複素環基を示す)を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、炭素数3乃至16個のアルキル基又は置換されていてもよいフェニルと炭素数1乃至4個のアルキルからなるアルキル基を示す。)を示す。但し、R<sup>1</sup>が-N H C H (R<sup>6</sup>) C O R<sup>7a</sup>基(式中、R<sup>6a</sup>とR<sup>7a</sup>の組み合わせはイソプロピルとメチル基又はエチルとsec-ブ

チル基である) であり、 $R^2$  がベンチル基である化合物を除く。] を有する化合物。

2.  $R^1$  が  $-OR^3$  基

(式中、 $R^3$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)、

$-NR^4R^5$  基

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基を示す)、

$-NHCH(R^6)COR^7$  基

(式中、 $R^6$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、 $R^7$  は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す) 又は、

$-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$  基

(式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は同一又は異なって水素原子若しくは炭素数1乃至4個のアルキル基を示すか又は  $NR^9R^{10}$  が一緒になって複素環基を示す) であり、

$R^2$  が水素原子、

炭素数3乃至16個のアルキル基又は

置換されていてもよいフェニルと炭素数1乃至4個のアルキルからなる

アラルキル基

である請求項1に記載の化合物。

3.  $R^1$  が  $-OR^3$  基

(式中、 $R^3$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す)、

$-NR^4R^5$  基

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す) 又は、

$\text{—NHCH(R}^6\text{)COR}^7$  基

(式中、 $R^6$  は水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示し、 $R^7$  は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示す)  
であり、

$R^2$  が水素原子、

炭素数 3 乃至 16 個のアルキル基又は

置換されていてもよいフェニルと炭素数 1 乃至 4 個のアルキルからなる  
アラルキル基

である請求項 1 に記載の化合物。

4.  $R^1$  が  $\text{—NR}^4\text{R}^5$  基

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個の  
アルキル基を示す)  
であり、

$R^2$  が炭素数 3 乃至 16 個のアルキル基

置換されていてもよいフェニルと炭素数 1 乃至 2 個のアルキルからなる  
アラルキル基

である請求項 1 に記載の化合物。

5.  $R^1$  が  $\text{—NR}^4\text{R}^5$  基

(式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個の  
アルキル基を示す)  
であり、

$R^2$  が炭素数 6 乃至 10 個のアルキル基

である請求項 1 に記載の化合物。

6。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
ヘプチル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項1に記載

の化合物。

7。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
オクチル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項1に記載

の化合物。

8。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
ノニル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項1に記載の

化合物。

9。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
デシル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項1に記載の

化合物。

10。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ  
ソドデシル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項1に記

載の化合物。

11。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ  
ソ - 4 - エニルデシル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される

請求項1に記載の化合物。

12。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ  
ソヘプチル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項

1に記載の化合物。

13。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ  
ソオクチル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項

1に記載の化合物。

14。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ  
ソノニル] - (S) - ペラジノ酸N - メチルアミドで示される請求項1

に記載の化合物。

15。N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキ

ソデシル] - (S) - ピペラジン酸N, N - ジメチルアミドで示される請求項1に記載の化合物。

16.  $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソドデシル] - (S) - ピペラジン酸N, N - ジメチルアミドで示される請求項1に記載の化合物。

17.  $N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N - ジメチルアミドで示される請求項1に記載の化合物。

18. 有効量の請求項1に規定した化合物より選択された化合物に、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤とともに含有する、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤または癌転移抑制剤。

19. 有効量の請求項2に規定した化合物より選択された化合物に、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤とともに含有する、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤または癌転移抑制剤。

20. 有効量の請求項3に規定した化合物より選択された化合物に、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤とともに含有する、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤または癌転移抑制剤。

21. 有効量の請求項4に規定した化合物より選択された化合物に、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤とともに含有する、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤または癌転移抑制剤。

22. 有効量の請求項5に規定した化合物より選択された化合物に、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤とともに含有する、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤または癌転移抑制剤。

23. 下記の化合物より選択された化合物の有効量を、薬学的に許容しうる担体又は賦形剤とともに含有する、血管新生抑制剤、癌浸潤抑制剤または癌転移抑制剤。

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ

ブチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソオ  
クチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソノ  
ニル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソデ  
シル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソド  
デシル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソ-  
4-フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソヘ  
ブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソオ  
クチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソノ  
ニル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソデ  
シル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソド  
デシル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル-1-オキソ-  
4-フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド。

24。請求項1に規定した化合物より選択された化合物の有効量を、がん疾患の  
ほ乳動物に投与する治療又は予防方法。

25。請求項2に規定した化合物より選択された化合物の有効量を、がん疾患の



ほ乳動物に投与する治療又は予防方法。

26。請求項3に規定した化合物より選択された化合物の有効量を、がん疾患のほ乳動物に投与する治療又は予防方法。

27。請求項4に規定した化合物より選択された化合物の有効量を、がん疾患のほ乳動物に投与する治療又は予防方法。

28。請求項5に規定した化合物より選択された化合物の有効量を、がん疾患のほ乳動物に投与する治療又は予防方法。

29。下記の化合物より選択された化合物の有効量を、がん疾患のほ乳動物に投与する治療又は予防方法。

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

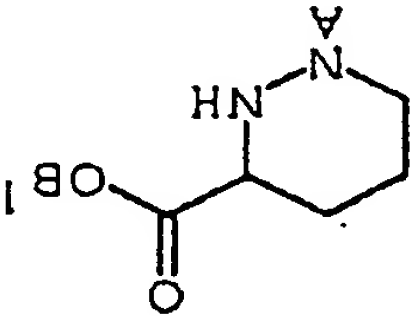
$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソドデシル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

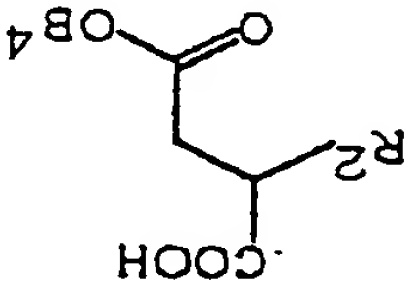
$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
クチル] - (S) - ペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
ニル] - (S) - ペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
シル] - (S) - ペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
チシル] - (S) - ペラジノ酸N, N - ジメチルアミド、  
N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ  
4 - フエニルチル] - (S) - ペラジノ酸N, N - ジメチルアミド。

30. 一般式

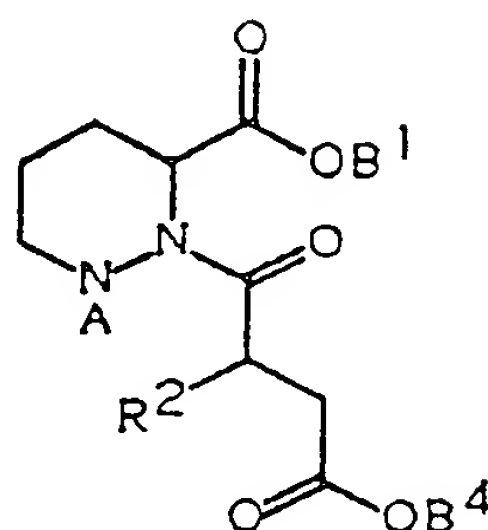


で示される化合物 (式中、Aはアミノ基の保護基を示し、B<sup>1</sup> はカルボキシ  
の保護基を示す。) と一般式

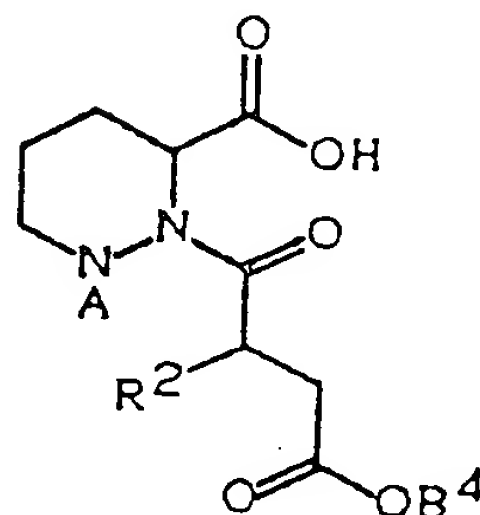


で示される化合物 (式中、R<sup>2</sup> は水素原子、炭素数3乃至16個のアルキル基又  
は置換されていてもよいフエニルと炭素数1乃至4個のアルキルからなるアル  
キル基を示し、B<sup>4</sup> はカルボキシ基の保護基を示す。) とを不活性溶剤中、縮

合剤の存在下、反応させ、得られる一般式

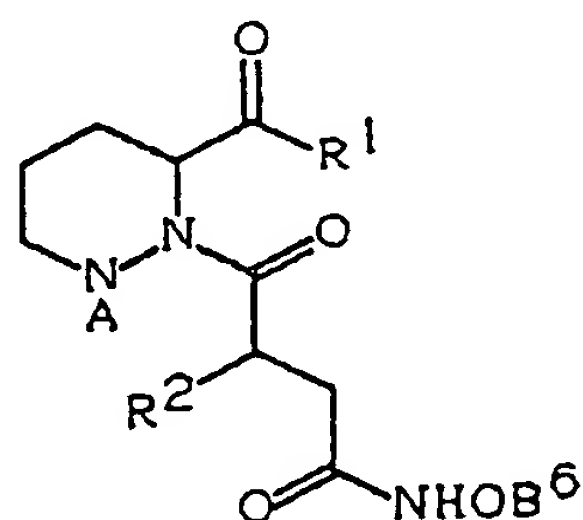


で示される化合物（式中、 $R^2$  は前述のものと同意義を示し、 $B^4$  は前述のものと同意義を示す。）の保護基 $B^1$ （ $B^1$  は前述のものと同意義を示す。）を除去して、得られる一般式

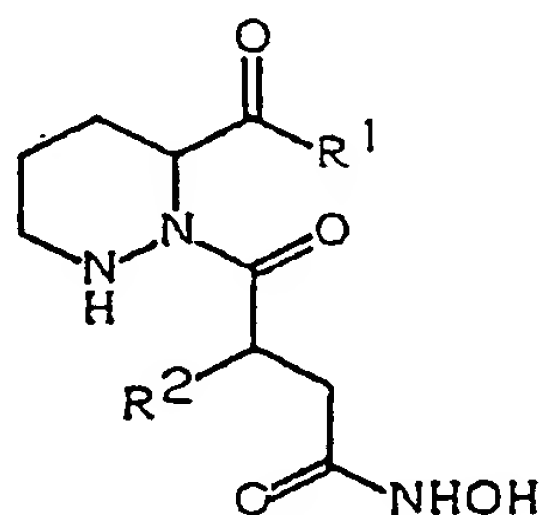


で示される化合物（式中、 $A$ 、 $R^2$  及び $B^4$  は前述のものと同意義を示す。）に、アルコール $R^1H$ （ $R^1$  は $-OR^3$  基（式中、 $R^3$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す） $-NR^4R^5$  基（式中、 $R^4$  及び $R^5$  は同一又は異なって水素原子、炭素数1乃至4個のアルキル基又は炭素数1乃至4個のアルコキシ基を示す）、 $-NHCH(R^6)COR^7$  基（式中、 $R^6$  は水素原子又は炭素数1乃至4個のアルキル基を示し、 $R^7$  は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す）、 $-NHCH(R^6)COOR^8$  基（式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^8$  は炭素数1乃至4個のアルキル基を示す）又は $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$  基（式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^9$  及び $R^{10}$  は同一又は異なって水素原子若しくは炭素数1乃至4個のアルキル基を示すか又は $NR^9$

$R^{10}$ が一緒になって複素環基を示す)を示す。)又はアミン $R^1H$ ( $R^1$ は前述のものと同意義を示す。)を反応させ、次に保護基 $B^4$ ( $B^4$ は前述のものと同意義を示す。)を除去し、さらにヒドロキシアミン $B^6ONH_2$ ( $B^6$ は水酸基の保護基を示す。)を反応させて、得られる一般式



で示される化合物(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前述のものと同意義を示す。)の保護基 $A$ ( $A$ は前述のものと同意義を示す。)及び $B^6$ ( $B^6$ は前述のものと同意義を示す。)を脱保護することにより、一般式



で示される化合物(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前述のものと同意義を示す。但し、 $R^1$ が $-NHCH(R^{6a})COR^{7a}$ 基(式中、 $R^{6a}$ と $R^{7a}$ の組み合わせはイソブチルとメチル基又はエチルとsec-ブチル基である)であり、 $R^2$ がペンチル基である化合物を除く。)を製造する方法。

31。請求項30に示される方法により、製造される下記化合物より選択される化合物。

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
フチル] - (S) - ペラジシ酸N - メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオ  
クチル] - (S) - ペラジシ酸N - メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノ  
ニル] - (S) - ペラジシ酸N - メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソフ  
チル] - (S) - ペラジシ酸N - メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソフ  
チル] - (S) - ペラジシ酸N - メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
フチル] - (S) - ペラジシ酸N - メチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノ  
ニル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオ  
クチル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノ  
ニル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソフ  
チル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド、

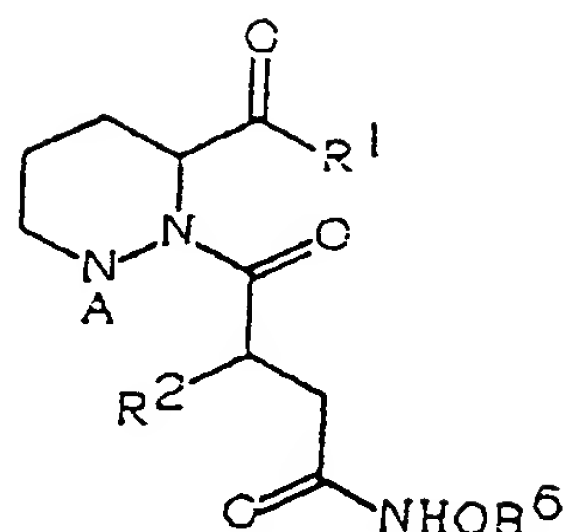
N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソフ  
チル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド、

N<sup>2</sup> - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘ  
フチル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド、

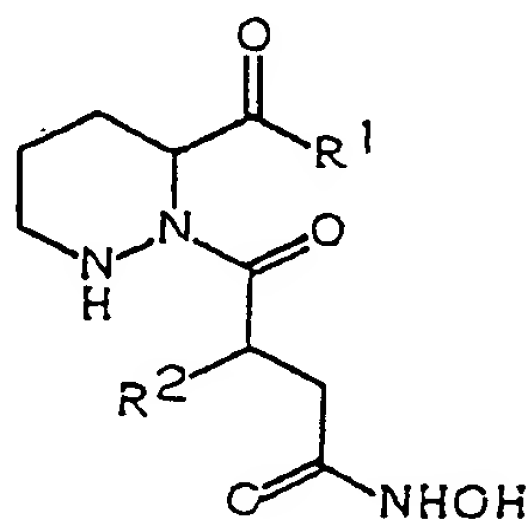
4 - フェニルチル] - (S) - ペラジシ酸N, N - ジメチルアミド。

32。一般式

160



で示される化合物（式中、 $R^1$  は  $-OR^3$  基（式中、 $R^3$  は水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示す） $-NR^4R^5$  基（式中、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一又は異なって水素原子、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基又は炭素数 1 乃至 4 個のアルコキシ基を示す）、 $-NHCH(R^6)COR^7$  基（式中、 $R^6$  は水素原子又は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示し、 $R^7$  は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示す）、 $-NHCH(R^6)COOR^8$  基（式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^8$  は炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示す）又は  $-NHCH(R^6)CONR^9R^{10}$  基（式中、 $R^6$  は前述のものと同意義を示し、 $R^9$  及び  $R^{10}$  は同一又は異なって水素原子若しくは炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基を示すか又は  $NR^9R^{10}$  が一緒になって複素環基を示す）を示し、 $R^2$  は水素原子、炭素数 3 乃至 16 個のアルキル基又は置換されていてもよいフェニルと炭素数 1 乃至 4 個のアルキルからなるアラルキル基を示す。）の保護基 A（A はアミノ基の保護基を示す。）及び  $B^6$ （ $B^6$  は水酸基の保護基を示す。）を脱保護することにより、  
一般式



で示される化合物（式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前述のものと同意義を示す。但し、 $R^1$  が  $-NHCH(R^{6a})COR^{7a}$  基（式中、 $R^{6a}$  と  $R^{7a}$  の組み合わせはイソブチ

ルとメチル基又はエチルとsec-ブチル基である)であり、 $R^2$ がベンチル基である化合物を除く。)を製造する方法。

33. 請求項32に示される方法により、製造される下記化合物より選択される化合物。

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソドデシル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N-メチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソヘブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソオクチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソノニル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソデシル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソドデシル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド、

$N^2$  - [2 - (R) - (ヒドロキシアミノカルボニル) メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニルブチル] - (S) - ピペラジン酸N, N-ジメチルアミド。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01420

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D237/04, A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D237/04, A61K31/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 3-157372 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), July 5, 1991 (05. 07. 91), (Family: none)	1-29
X	JP, A, 3-53891 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), March 7, 1991 (07. 03. 91), (Family: none)	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

January 6, 1993 (06. 01. 93)

Date of mailing of the international search report

January 26, 1993 (26. 01. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>8</sup> C07D237/04, A61K31/50		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>8</sup> C07D237/04, A61K31/50 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 3-157372 (山之内製薬株式会社), 5. 7月. 1991 (05. 07. 91) (ファミリーなし)	1-29
X	JP, A, 3-53891 (明治製菓株式会社), 7. 3月. 1991 (07. 03. 91) (ファミリーなし)	1-17
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&amp;」同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 06. 01. 93	国際調査報告の発送日 26.01.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 赤坂信一 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 6 7 0 1 3452

